

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2001年6月14日 (14.06.2001)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 01/42247 A1

(51) 国際特許分類: C07D 487/14, 471/14, 473/02, 495/14, A61K 31/437, 31/519, A61P 1/04, 1/08, 1/10, 1/12, 1/14, 9/04, 9/10, 9/12, 11/00, 11/06, 15/08, 15/10, 15/12, 17/14, 19/10, 21/00, 21/02, 25/04, 25/06, 25/08, 25/18, 25/20, 25/22, 25/24, 25/28, 25/30, 25/32, 27/06, 29/00, 37/08, 43/00 // (C07D 487/14, 207:30, 231:10, 239:24) (C07D 487/04, 207:30, 249:08, 239:24)

(21) 国際出願番号: PCT/JP00/08811

(22) 国際出願日: 2000年12月13日 (13.12.2000)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願平 11/352553
1999年12月13日 (13.12.1999) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): エーザイ株式会社 (EISAI CO., LTD.) [JP/JP]; 〒112-8088 東京都文京区小石川4丁目6番10号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 日比滋樹 (HIBI, Shigeki) [JP/JP]; 〒305-0051 茨城県つくば市二の宮 2-7-12 Ibaraki (JP). 星野偉久 (HOSHINO, Yorihiisa) [JP/JP]; 〒305-0045 茨城県つくば市梅園2-11-3 702号 Ibaraki (JP). 吉内達也 (YOSHIUCHI, Tatsuya) [JP/JP]; 〒302-0115 茨城県北相馬郡守谷町大字守谷甲1089番地 Ibaraki (JP). 慎 光玉 (SHIN, Kogyoku) [JP/KR]; 〒

305-0061 茨城県つくば市稲荷前9-7 409号 Ibaraki (JP). 菊池浩一 (KIKUCHI, Kouichi) [JP/JP]; 〒300-0064 茨城県土浦市東若松町3376-1 302号 Ibaraki (JP). 副島太啓 (SOEJIMA, Motohiro) [JP/JP]; 〒305-0005 茨城県つくば市天久保4-8-7 1-102号 Ibaraki (JP). 田端睦子 (TABATA, Mutsuko) [JP/JP]; 〒305-0061 茨城県つくば市稲荷前9-7 508号 Ibaraki (JP). 高橋良典 (TAKAHASHI, Yoshinori) [JP/JP]; 〒305-0061 茨城県つくば市稲荷前9-7 310号 Ibaraki (JP). 柴田 寿 (SHIBATA, Hisashi) [JP/JP]; 〒300-1232 茨城県牛久市上柏田1-30-30 Ibaraki (JP). 飛弾隆之 (HIDA, Takayuki) [JP/JP]; 〒305-0051 茨城県つくば市二の宮1-12-10 Ibaraki (JP). 平川哲也 (HIRAKAWA, Tetsuya) [JP/JP]; 〒305-0051 茨城県つくば市二の宮1-10-19 1-101号 Ibaraki (JP). 伊野充洋 (INO, Mitsuhiro) [JP/JP]; 〒300-1234 茨城県牛久市中央5-3-6 303号 Ibaraki (JP).

(74) 代理人: 古谷 馨, 外 (FURUYA, Kaoru et al.); 〒103-0007 東京都中央区日本橋浜町2-17-8 浜町花長ビル6階 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (国内): AU, BR, CA, CN, HU, IL, KR, MX, NO, NZ, RU, US, ZA.

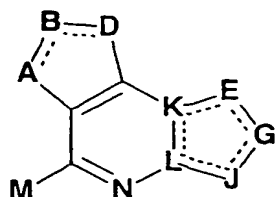
(84) 指定国 (広域): ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: FUSED HETEROTRICYCLIC COMPOUNDS, PROCESS FOR PREPARING THE COMPOUNDS AND DRUGS CONTAINING THE SAME

(54) 発明の名称: 三環式縮合異項環化合物、その製造法およびその医薬



(I)

(57) Abstract: Compounds represented by general formula (I) are provided, which exhibit antagonism against corticotropin-releasing factor receptor, wherein A, B and C are each independently $-(CR^1R^2)_m-$ (wherein R^1 and R^2 are each C_{1-6} alkyl or the like, and m is an integer of 1 to 4), $-NR^3-$ (wherein R^3 is hydrogen or the like), or the like; E and G are each independently a heteroatom such as nitrogen, $-(CR^6R^7)_p-$ (wherein R^6 and R^7 are each hydrogen or the like, and p is an integer of 0 to 2), or the like; J is a carbon atom substituted with aryl or the like, or a nitrogen atom; K and L are each independently carbon or nitrogen; M is hydrogen, optionally substituted alkyl, or the like; and the partial structures --- are each a single or double bond.

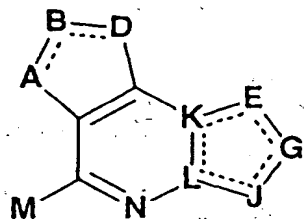
[続葉有]

BEST AVAILABLE COPY

WO 01/42247 A1

(57) 要約:

本発明は、下記式で表される化合物を提供する。この化合物は、副腎皮質刺激ホルモン放出因子受容体に対する拮抗作用を有する。



式中、A、B及びCは同一又は相異なって式 $-(CR^1R^2)_m-$ （式中、 R^1 及び R^2 は C_{1-6} アルキル基等、 m は1～4の整数を示す。）、 $-NR^3-$ （式中 R^3 は水素原子等を示す。）で表される基等を示す；

E及びGは、同一又は相異なって、窒素原子等の複素原子又は式 $-(CR^6R^7)_p-$ （式中、 R^6 及び R^7 は水素原子等を、 p は0～2の整数を示す。）等を示す；

Jは、アリール基等で置換された炭素原子又は窒素原子等を示す；

K及びLは同一又は相異なって炭素原子又は窒素原子を示す；

Mは、水素原子、置換されていてもよいアルキル基等を示す；

部分構造 ----- は単結合又は二重結合を示す。

明細書

三環式縮合異項環化合物、その製造法およびその医薬

技術分野

本発明は、副腎皮質刺激ホルモン放出因子 (Corticotropin-releasing-factor) 受容体拮抗活性を有する三環性縮合異項環化合物、その薬理学的に許容される塩およびそれらの水和物、ならびにそれらの製造法およびその医薬用途に関する。

従来の技術

副腎皮質刺激ホルモン放出因子 (Corticotropin-releasing factor; 以下、「CRF」という。) は41個のアミノ酸から成る神経ペプチドであり、はじめに羊の視床下部から単離され〔Science, 213, 1394 (1981)〕、次いでラット〔Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 80, 4851 (1983)〕、ヒト〔EMBO J., 5, 775 (1983)〕において存在が確認された。CRFは下垂体、視床下部に最も多く存在し、大脳皮質、小脳等の脳内に広く分布している。また、末梢組織においては胎盤、副腎、肺、肝臓、脾臓や消化管に存在することが確認されている。〔J. Clin. Endocrinol. Metab., 65, 176 (1987)、J. Clin. Endocrinol. Metab., 67, 768 (1988)、Regul. Pept., 18, 173 (1987)、Peptides, 5 (Suppl. 1), 71 (1984)〕。CRF受容体にはCRF1とCRF2の2つのサブタイプが存在し、CRF1受容体は大脳皮質、小脳、嗅球、下垂体、扁桃核等に多く分布することが報告されている。最近、CRF2受容体にはCRF2 α 、CRF2 β という2つのサブタイプの存在が確認され、CRF2 α 受容体は視床下部、中隔野、脈絡叢に多く分布し、CRF2 β 受容体は主に骨格筋等の末梢組織に分布し、中枢では脳血管に分布していることがわかってきた〔J. Neuroscience, 15(10)6340 (1995); Endocrinology, 137, 72 (1996); BBA, 1352, 129 (1997)〕。各受容体は分布が異なることからその役割も異なることが示唆される。CRFは視床下部において生成・分泌され、ストレスによる副腎皮質刺激ホルモン (ACTH) の放出を促す〔Recent Prog. Horm. Res., 39, 245 (1983)〕。内分泌に対する役割に加え、CRFは脳内において神経伝達物質もしくは神経調節物質

として働き、ストレスに対する電気生理的、自律神経及び行動等を統合している〔Brain Res. Rev., 15, 71 (1990); Pharmacol. Rev., 43, 425 (1991)〕。

現在、CRFはいろいろな疾患に関与すると考えられており、以下のような報告がある。

〔1〕うつ病患者の脳脊髄液中のCRFは正常人に比べ高値である〔Am. J. Psychiatry, 144 (7), 873 (1987)〕。

〔2〕うつ病患者の視床下部のCRF-mRNAレベルは正常人に比較し高値である〔Am. J. Psychiatry, 152, 1372 (1995)〕。

〔3〕自殺者の大脳皮質のCRF受容体は減少している〔Arch. Gen. Psychiatry, 45, 577 (1988)〕。

〔4〕うつ病患者ではCRFを投与した際の血漿中のACTHの上昇が少ない〔N. Engl. J. Med., 314, 1329 (1986)〕。

〔5〕強迫性障害、心的外傷後ストレス障害、チューレット症候群等のある種の不安患者の脳脊髄液中のCRFは正常人に比べ高値である〔Arch. Gen. Psychiatry, 51, 794 (1994); Am. J. Psychiatry, 154, 624 (1997); Biol. Psychiatry, 39, 776 (1996)〕。

〔6〕パニック障害患者ではCRFを投与した際の血漿中のACTHの上昇が少ない〔Am. J. Psychiatry, 143, 896 (1986)〕。

〔7〕実験動物の脳内にCRFを投与すると不安行動が認められる〔Brain Res., 574, 70 (1992); J. Neurosci., 10 (1), 176 (1992)〕。また、CRF過剰発現マウスでは正常動物と比較し不安行動が多く認められる〔J. Neurosci., 14 (5), 2579 (1994)〕。

〔8〕抗不安剤投与により青斑核のCRFは減少する〔J. Pharmacol. Exp. Ther., 258, 349 (1991)〕。また、ペプチド性CRFアンタゴニストの α -helical CRF (9-41)は動物モデルにおいて抗不安作用を発揮する〔Brain Res., 509, 80 (1990); Regulatory Peptides, 18, 37 (1987); J. Neurosci., 14 (5), 2579 (1994)〕。

〔9〕アルコールやコカイン等の依存性薬物の禁断による異常行動をペプチド性CRFアンタゴニストの α -helical CRF (9-41)は抑制する〔Psychopharmacology, 103, 227 (1991)〕。

〔10〕CRFはラットの性行動を抑制する〔Nature, 305, 232 (1983)〕。

[11] CRFはラットの睡眠を減少させることから睡眠障害に関与すると考えられる (Pharmacol. Biochem. Behav., 26, 699 (1987))。

[12] 脳虚血やNMDA受容体の活性化による脳の障害や脳波異常をペプチド性CRFアンタゴニストの α -helical CRF(9-41)は抑制する (Brain Res., 545, 339 (1991); Brain Res., 656, 405 (1994))。

[13] CRFは脳波を覚醒し、痙攣を誘発する (Brain Res., 278, 332 (1983))。

[14] 精神分裂病患者の脳脊髄液中のCRFは正常人に比べ高値である (Am. J. Psychiatry, 144(7), 873 (1987))。

[15] アルツハイマー病、パーキンソン病、進行性核上麻痺患者の大脳皮質のCRFは減少している (Neurology, 37, 905 (1987))。

[16] ハンチントン病の神経節ではCRFは減少している (Brain Res., 437, 355 (1987); Neurology, 37, 905 (1987))。また、ラットにおいてCRF投与により学習・記憶が高まることがわかっている (Nature, 378, 284 (1995); Neuroendocrinology, 57, 1071 (1993))。

[17] 筋萎縮性側索硬化症患者の脳脊髄液中のCRFは低下している。CRF過剰発現マウスではACTHと副腎皮質ステロイドの過剰分泌が起こり、筋肉の萎縮、脱毛、不妊等のクッシング症候群類似の異常が認められる (Endocrinology, 130(6), 3378 (1992))。

[18] 神経性食思不振症患者の脳脊髄液中のCRFは正常人に比べ高値であり、神経性食思不振症患者ではCRFを投与した際の血漿中のACTHの上昇が少ない (J. Clin. Endocrinol. Metab., 62, 319 (1986))。

[19] 実験動物においてCRFは摂食を抑制する (Neuropharmacology, 22(3A), 337 (1983))。また、ペプチド性CRFアンタゴニストの α -helical CRF(9-41)は動物モデルにおいてストレス負荷による摂食低下を改善した (Brain Res. Bull., 17(3), 285 (1986))。

[20] CRFは遺伝性肥満動物において体重増加を抑制した (Physiol. Behav., 45, 565 (1989))。

[21] CRF値の低さと肥満症候群が関係することが示唆されている

[Endocrinology, 130, 1931 (1992)]。

[22] セロトニン再取り込み阻害剤の摂食抑制及び体重減少作用はCRFの遊離を介している可能性が示唆されている [Pharmacol. Rev., 43, 425 (1991)]。

[23] CRFは中枢性もしくは末梢性に作用し、胃の収縮性を弱め、胃排出能を低下する [Regulatory Peptides, 21, 173 (1988); Am. J. Physiol., 253, G241 (1987)]。また、腹部の手術による胃の機能低下に対し、ペプチド性CRFアンタゴニストの α -helical CRF (9-41)は回復作用を有する [Am. J. Physiol., 262, G616 (1992)]。

[24] CRFは胃の重炭酸イオンの分泌を促進し、胃酸分泌を減少するとともに寒冷拘束ストレス潰瘍を抑制する [Am. J. Physiol., 258, G152 (1990)]。また、非拘束ストレス動物ではCRF投与により潰瘍は増加する [Life Sci., 45, 907 (1989)]。

[25] CRFは小腸輸送を抑制し、大腸輸送を促進し排便を惹起する。また、ペプチド性CRFアンタゴニストの α -helical CRF (9-41)は拘束ストレスによる胃酸分泌低下、胃排出低下、小腸輸送低下及び大腸輸送亢進に対し抑制作用を有する [Gastroenterology, 95, 1510 (1988)]。

[26] 健常人において精神的ストレスは、不安や腸拡張によるガス、腹痛を増加し、CRFは不快の閾値を下げる [Gastroenterol., 109, 1772 (1995); Neurogastroenterol. Mot., 8, 9 (1996)]。

[27] 過敏性腸症候群患者は健常人に比較し、CRF投与により大腸運動が過剰に亢進する [Gut, 42, 845 (1998)]。

[28] CRF投与により血圧、心拍数、体温が上昇する。また、ペプチド性CRFアンタゴニストの α -helical CRF (9-41)はストレスによる血圧、心拍数、体温上昇を抑制する [J. Physiol., 460, 221 (1993)]。

[29] 実験動物の炎症部位やリウマチ性関節炎患者の関節液中において局所的にCRFの生成が増加している [Science, 254, 421 (1991); J. Clin. Invest., 90, 2555 (1992); J. Immunol., 151, 1587 (1993)]。

[30] CRFは肥満細胞の脱顆粒を惹起し、血管透過性を亢進する [Endocrinology, 139(1), 403 (1998); J. Pharmacol. Exp. Ther., 288(3), 1349 (1999)]。

[31] 自己免疫性甲状腺炎患者においてもCRFが検出される〔Am. J. Pathol., 145, 1159 (1994)〕。

[32] 実験的自己免疫性脳脊髄膜炎ラットにCRFを投与すると、麻痺などの症状の進行は著明に抑制された〔J. Immunol., 158, 5751 (1997)〕。

[33] 先端巨大症患者の下垂体腺腫培養系においてurocortin (CRFの類縁体) は成長ホルモン分泌を増加させた〔Endocri. J., 44, 627 (1997)〕。さらに、CRFは白血球におけるインターロイキン1やインターロイキン2等のサイトカインの分泌を刺激する〔J. Neuroimmunol., 23, 256 (1989); Neurosci. Lett., 120, 151 (1990)〕。

[34] CRF投与及びストレス負荷によりTリンパ球の増殖、ナチュラルキラー細胞活性は低下する。ペプチド性CRFアンタゴニストの α -helical CRF (9-41)はCRF投与及びストレス負荷によるこれら免疫細胞の機能低下を改善する〔Endocrinology, 128 (3), 1329 (1991)〕。

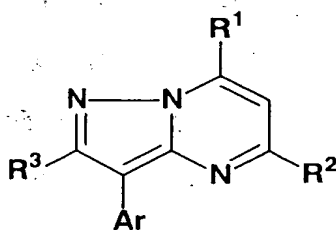
[35] CRF投与により呼吸が著しく増加する〔Eur. J. Pharmacol., 182, 405 (1990)〕。長期人工呼吸器を装着した高齢の患者ではCRF投与により呼吸の増悪と不眠が認められた〔Acta Endocrinol. Copenh., 127, 200 (1992)〕。

上記研究報告から、CRFアンタゴニストは、大うつ病、単発性うつ病、再発性うつ病、うつ病による幼児虐待、産後うつ病を含むうつ病及び抑うつ症状、そう病、不安症、全般性不安障害、パニック障害、恐怖症、強迫性障害、心的外傷後ストレス障害、チューレット症候群、自閉症、感情障害、情緒障害、双極性障害、循環性格、分裂病、アルツハイマー病、アルツハイマー型老年性痴呆、パーキンソン病・ハンチントン病等の神経変性疾患、多発梗塞性痴呆、老年期の痴呆、神経性食思不振症、食欲亢進及び他の摂食障害、肥満、糖尿病、アルコール依存症、コカイン、ヘロイン、ベンゾジアゼピンなどに対する薬物嗜好、薬物あるいはアルコール禁断症状、睡眠障害、不眠症、偏頭痛、ストレス性頭痛、筋緊張性頭痛、虚血性神経障害、興奮毒性神経障害、脳卒中、進行性核上麻痺、筋萎縮性側索硬化症、多発性硬化症、筋肉痙攣、慢性疲労症候群、精神社会的発育不全、てんかん、頭部外傷、脊髄外傷、書痙、痙性斜頸、筋肉痙攣、頸肩腕症候群、原発性緑内障、メニエール症候群、自律神経失調症、脱毛症、心臓神経症、胃腸神

経症、膀胱神経症を含む神経症、消化性潰瘍、過敏性腸症候群、潰瘍性大腸炎、クローン病、下痢、便秘、術後イレウス、ストレスに伴う胃腸機能異常及び神経性嘔吐、高血圧、神経性狭心症を含む心臓血管障害、頻脈、鬱血性心麻痺、過呼吸症候群、気管支喘息、無呼吸症候群、乳児突然死症候群、炎症性障害（例えばリウマチ様関節炎、骨関節炎、腰痛等）、疼痛、アレルギー性疾患（例えばアトピー性皮膚炎、湿疹、蕁麻疹、乾癬等）、インポテンツ、更年期障害、受精障害、不妊症、癌、HIV感染時の免疫機能異常、ストレスによる免疫機能異常、出血性ストレス、クッシング症候群、甲状腺機能異常、脳脊髄炎、先端巨大症、失禁、骨粗鬆症等の治療・予防に優れた効果を発揮するものと期待することができる。CRFアンタゴニストとして、例えば、ヒトや他の哺乳類のCRFのアミノ酸配列の一部を改変または欠損させたペプチド型のCRF受容体アンタゴニストに関する報告があり、当該アンタゴニストのACTH放出抑制作用や抗不安作用を示すとされている〔Science, 224, 889 (1984)、J. Pharmacol. Exp. Ther., 269, 564 (1994)、Brain Research Reviews, 15, 71 (1990)〕。しかしながら、ペプチド誘導体は、生体内での化学的安定性や経口吸収性、生体利用率、脳内移行性、等の薬物動態学的観点から、医薬品としての利用価値は低いといわざるを得ない。

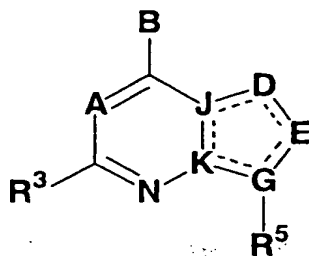
一方、非ペプチド型のCRFアンタゴニストに関しては、以下のような報告がある。

〔1〕 式



〔式中、 R^1 は NR^4R^5 等を示す； R^2 は C_{1-6} アルキル基等を示す； R^3 は C_{1-6} アルキル基等を示す； R^4 は C_{1-6} アルキル基等を示す； R^5 は C_{1-8} アルキル基等を示す； Ar はフェニル基等を示す。〕で表わされる化合物、その立体異性体またはそれらの薬理的に許容される酸付加塩（WO 97/29109）。

〔2〕 式



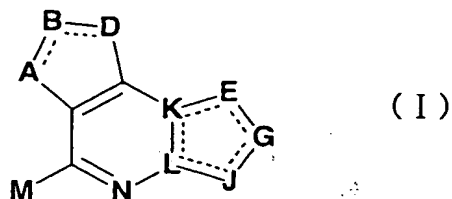
〔式中、破線は単結合または二重結合を示す；Aは CR^7 等を示す；Bは NR^1R^2 等を示す；JおよびKは同一または相異なって窒素原子等を示す；DおよびEは同一または相異なって窒素原子等を示す；Gは窒素原子等を示す；R¹は C_1-C_6 アルキル基等を示す；R²は C_1-C_{12} アルキル基等を示す；R⁷は水素原子等を示す。〕で表わされる化合物またはその薬理学的に許容される塩（WO 98/08847）。

〔3〕WO 95/10506に記載のアニリノピリミジン化合物、WO 95/34563に記載のピラゾロピリミジン化合物、WO 94/13661に記載のピラゾール化合物、WO 94/13643に記載のピラゾールならびにピラゾロピリミジン化合物、WO 94/18644に記載のアミノピラゾール、WO 94/13677に記載のピラゾロピリミジン化合物、WO 94/13676に記載のピロロピリミジン化合物、EP-659747、EP-611766に記載のチアゾール化合物、J. Med. Chem., 39, 4358 (1996)に記載のアニリノピリミジン化合物、ibid. 39, 4354 (1996)に記載のアニリノトリアジン化合物およびWO 97/29110に記載のチエノピリミジン化合物、等。

上記の如く、医薬として有用なCRF受容体アンタゴニストの提供が切望されているが、優れたCRF受容体アンタゴニスト作用を示し、且つ、医薬として、薬理活性、投与量、安全性等の点を満足させ臨床で有効に作用する薬剤は未だ見出されていない。即ち、本発明の目的は、そのような優れたCRF受容体アンタゴニストを探索し、見出すことにある。

発明の開示

本発明者らは、上記事情に鑑みて、精力的に研究を重ねた。その結果、式



〔式中、A、BおよびDは同一または相異なって

(1) 窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる複素原子、

(2) 式 $-(CR^1R^2)_m-$ (式中、 R^1 および R^2 は

(i) 同一または相異なって水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル C_{1-6} アルキル基もしくは C_{1-6} アルキルアリアル基を示すか、または、 R^1 と R^2 どうしが結合により一緒になって3ないし8員環を形成していてもよく、

(ii) 隣接する $-CR^1R^2-$ どうしが炭素炭素二重結合、つまり式 $-CR^2=CR^2-$ で表わされる部分構造を形成するよう、 R^1 どうしが結合するか、あるいは、

(iii) 隣接する窒素原子と基 $-CR^1R^2-$ が式 $-N=CR^2-$ (R^2 は前記定義に同意義を示す) で表わされる部分構造を形成するよう、 R^1 と窒素原子が結合を形成していてもよい；

(m は0ないし4の整数を示す。)、

(3) $-CO-$ 、

(4) $-CS-$ 、

(5) $-NR^3-$ (式中、 R^3 は

(i) 水素原子、

(ii) 式 $-COR^4$ (式中、 R^4 は C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよいアリアル C_{1-4} アルキル基、置換されていてもよいアリアル基、置換されていてもよいヘテロアリアル C_{1-4} アルキル基または置換されていてもよいヘテロアリアル基を示す)、

(iii) $-S(O)_nR^5$ (式中、 R^5 は C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよいアリアル C_{1-4} アルキル基、置換されていてもよいアリアル基、置換されていてもよい

いヘテロアリール C_{1-4} アルキル基または置換されていてもよいヘテロアリール基を示す； n は0、1または2の整数を示す。）、

(iv) 下記A群にかかげられたいずれか1以上の基で置換されていてもよい C_{1-10} アルキル基、

(v) 下記A群にかかげられたいずれか1以上の基で置換されていてもよい C_{2-10} アルケニル基、

(vi) 下記A群にかかげられたいずれか1以上の基で置換されていてもよい C_{2-10} アルキニル基、

(vii) 置換されていてもよいアリール基または

(viii) 置換されていてもよいベンゼン環が縮合していてもよく C_{1-4} アルキル基で置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基を示す。）、

(6) $-SO-$ または

(7) $-SO_2-$ で表わされる基を示す；

EおよびGは同一または相異なって

(1) 窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる複素原子、

(2) 式 $-(CR^6R^7)_p-$ (式中、 R^6 および R^7 は

(i) 同一または相異なって水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-4} アルキル基で置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換されていてもよいアリール基または置換されていてもよいヘテロアリール基を示すか、

(ii) 隣接する $-CR^6R^7-$ どうしが炭素炭素二重結合、つまり式 $-CR^6R^7=CR^7-$ (R^7 は前記定義に同意義を示す) で表わされる部分構造を形成するよう、 R^6 どうしが結合するか、あるいは、

(iii) 隣接する窒素原子と基 $-CR^6R^7-$ が式 $-N=CR^7-$ (R^7 は前記定義に同意義を示す) で表わされる部分構造を形成するよう、 R^6 と窒素原子が結合を形成していてもよい；

p は0、1または2の整数を示す；

ここにおいて、EおよびGが共に基 $-(CR^6R^7)_p-$ である時、 p は0を示さず、且つ、EとGのうち少なくとも一方は基 $-CR^6R^7-$ を示す。)

(3) $-\text{CO}-$ 、

(4) $-\text{CS}-$ 、

(5) $-\text{NR}^8-$ (式中、 R^8 は

(i) 水素原子、

(ii) 式 $-\text{COR}^9$ (式中、 R^9 は C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよいアリール C_{1-4} アルキル基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいヘテロアリール C_{1-4} アルキル基または置換されていてもよいヘテロアリール基を示す)、

(iii) $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{10}$ (式中、 R^{10} は C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよいアリール C_{1-4} アルキル基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいヘテロアリール C_{1-4} アルキル基または置換されていてもよいヘテロアリール基を示す； n は0、1または2の整数を示す。)、

(iv) 下記A群にかかげられたいずれか1以上の基で置換されていてもよい C_{1-10} アルキル基、

(v) 下記A群にかかげられたいずれか1以上の基で置換されていてもよい C_{2-10} アルケニル基、

(vi) 下記A群にかかげられたいずれか1以上の基で置換されていてもよい C_{2-10} アルキニル基または

(vii) 置換されていてもよいベンゼン環が縮合していてもよく C_{1-4} アルキル基で置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基を示す。)、

(6) $-\text{SO}-$ または

(7) $-\text{SO}_2-$ で表わされる基を示す；

Jは、

(1) 窒素原子あるいは

(2) (i) 水素原子、

(ii) アミノ基、

(iii) シアノ基、

(iv) ハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、

(v) C_{1-6} アルキルアミノスルホニル基、

(vi) 置換されていてもよいアリール基および

(vii) 置換されていてもよい飽和もしくは不飽和のヘテロ環

からなる群から選ばれるいずれか 1 以上の基で置換された炭素原子または窒素原子を示す；

K および L は同一又は相異なって炭素原子または窒素原子を示す；

前記式 (I) において K、E、G、J および L で構成される環は、飽和もしくは不飽和な 5 または 6 員環を示す；

M は

(1) 水素原子、

(2) ハロゲン原子、

(3) シアノ基、

(4) 下記 A 群にかかげられたいずれか 1 以上の基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、

(5) 式 $-NR^{11}R^{12}-$ (式中、 R^{11} および R^{12} は同一または相異なって

(i) 水素原子、

(ii) 下記 A 群にかかげられたいずれかの基、

(iii) 下記 A 群にかかげられたいずれか 1 以上の基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、

(iv) C_{1-4} アルキルアシル基、

(v) 置換されていてもよいアリール C_{1-4} アルキル基、

(vi) 置換されていてもよいヘテロアリール C_{1-4} アルキル基、

(vii) 置換されていてもよいアリール基または

(viii) 置換されていてもよいヘテロアリール基を示す。)、

(6) $-OR^{13}$ (式中、 R^{13} は水素原子、下記 A 群にかかげられたいずれか 1 以上の基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、 C_{1-4} アルキルアシル基、置換されていてもよいアリール C_{1-4} アルキル基、置換されていてもよいヘテロアリール C_{1-4} アルキル基、置換されていてもよいアリール基または置換されていてもよいヘテロアリール基を示す。)、

(7) $-S(O)_q R^{14}$ (式中、 R^{14} は C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよいアリール C_{1-4} アルキル基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいヘテロアリール C_{1-4} アルキル基または置換されていてもよいヘテロアリール基を示す； q は0、1または2の整数を示す。) で表わされる基、

(8) 置換されていてもよい C_{2-10} アルケニル基、

(9) 置換されていてもよい C_{2-10} アルキニル基、

(10) 下記A群にかかげられたいずれか1以上の基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、

(11) 下記A群にかかげられたいずれか1以上の基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ基、

(12) 置換されていてもよいアリール基または

(13) 置換されていてもよいヘテロアリール基を示す；

部分構造 --- は、単結合または二重結合を示す；

上記定義におけるA群とは、

(1) ハロゲン原子、

(2) 水酸基、

(3) ニトロ基、

(4) シアノ基、

(5) カルボキシ基、

(6) C_{1-6} アルキルオキシカルボニル基、

(7) 式 $-S(O)_r R^{15}$ (式中、 r は0、1または2の整数を示す； R^{15} は

(i) 水素原子、

(ii) C_{1-6} アルキル基、

(iii) 式 $-NR^{16}R^{17}$ (式中、 R^{16} および R^{17} は同一または相異なって水素原子、置換されていてもよいアリール基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、 C_{1-4} アルキルアシル基、置換されていてもよいアリール C_{1-4} アルキル基、置換されていてもよいヘテロアリール C_{1-4} アルキル基、置換されていてもよいアリール基または置換されていてもよいヘテロアリール基を示す。) で表わされる基、

- (iv) 置換されていてもよいアリール C_{1-4} アルキル基、
- (v) 置換されていてもよいアリール基、
- (vi) 置換されていてもよいヘテロアリール C_{1-4} アルキル基または
- (vii) 置換されていてもよいヘテロアリール基を示す。)、
- (8) 式 $-NR^{18}R^{19}$ (式中、 R^{18} および R^{19} は同一または相異なって水素原子、 C_{1-6} アルキル基または C_{1-4} アルキルアシル基を示す。) で表わされる基、
- (9) C_{1-6} アルキル基、
- (10) C_{1-6} アルコキシ基、
- (11) C_{1-4} アルキル基で置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、
- (12) C_{1-4} アルコキシ C_{1-6} アルキル基、
- (13) C_{1-4} アルキル基で置換されていてもよい飽和の3ないし8員式ヘテロ環、
- (14) 置換されていてもよいアリール基および
- (15) 置換されていてもよいヘテロアリール基からなる群を示す；

ただし、上記定義において、

- (1) KおよびLが共に窒素原子である場合ならびに
- (2) Kが窒素原子で、Lが炭素原子で、AおよびBがそれぞれ式 $-(CR^1R^2)_m-$ (式中、 R^1 および R^2 が共に水素原子を示す；mは1を示す。) で表わされる基で、且つJが

- (i) アミノ基、
- (ii) シアノ基、
- (iii) 窒素原子が直鎖もしくは分枝の C_{1-6} アルキル基で置換されたアミノアルコール基および
- (iv) 1H-テトラアゾール-5-イル基から選ばれるいずれかの基で置換された炭素原子である場合は除かれる。) で表される新規な3環式縮合異項環化合物、その薬理学的に許容される塩およびそれらの水和物を合成することに成功し、さらに驚くべきことに、当該化合物等が優れたCFRアンタゴニスト作用を有し、所期の目的を達することを見出して、本発明を完成した。

即ち、本発明の第一の特徴は、

[1] 前記式 (I) で表わされる化合物もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物にあり、さらに、

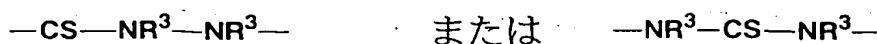
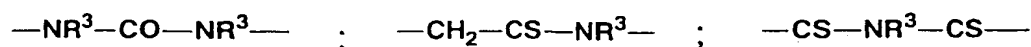
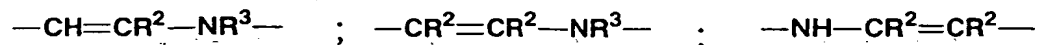
[2] 前記 [1] において、B および/または D は窒素原子、酸素原子、硫黄原子、式 $-NR^3-$ 、 $-CO-$ または $-(CR^1R^2)_m-$ (式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 および m は前記定義に同意義を示す。) で表わされる基であってもよく、

[3] 前記 [1] において、A および/または B は式 $-(CR^1R^2)_m-$ (式中、 R^1 、 R^2 および m は前記定義に同意義を示す。) で表わされる基であってもよく、

[4] 前記 [1] において、D は窒素原子、酸素原子、硫黄原子または式 $-NR^3-$ (式中、 R^3 は前記定義に同意義を示す。) で表わされる基であってもよく、

[5] 前記 [1] において、D は式 $-NR^3-$ (式中、 R^3 は前記定義に同意義を示す。) で表わされる基であってもよく、

[6] 前記 [1] において、部分構造 $-A-B-D-$ は式



(式中、 R^2 および R^3 はそれぞれ前記定義に同意義を示し、且つさらに、各々の R^2 および R^3 は同一または相異なる基を示す。) で表わされる基であってもよく、

[7] 前記 [6] において、 R^2 および/または R^3 は同一または相異なって水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル基または C_{1-6} アルキル-アリール基であってもよく、

[8] 前記 [1] において、K は窒素原子で、且つ L は炭素原子であってもよく、

[9] 前記 [1] において、K および L は炭素原子であってもよく、

[10] 前記 [1] において、E または G は窒素原子であってもよく、

[11] 前記 [1] において、E または G は式 $-(CR^6R^7)_p-$ [式中、 R^6 および R^7 は前記定義に同意義を示す。] で表わされる基であってもよく、

[12] 前記 [1] において、部分構造 $---E---G---$ は式 $-[CH(R^7)]_2-$ 、 $-N=CR^7-$ 、 $-CR^7=N-$ 、 $-[CH(R^7)]_3-$ 、 $-CR^7=CR^7-CR^7=$ 、 $-N=CR^7-CR^7=$ または $-CR^7=CR^7-N=$ [式中、 R^7 は前記定義に同意義を示す。] で表わされる基であってもよく、

[13] 前記 [12] において、 R^7 は同一または相異なって水素原子または C_{1-6} アルキル基であってもよく、

[14] 前記 [1] において、J はそれぞれ置換されていてもよい (1) アリール基および (2) 飽和もしくは不飽和のヘテロ環から選ばれるいずれか 1 個の基で置換された炭素原子または窒素原子であってもよく、

[15] 前記 [1] において、J はそれぞれ置換されていてもよいフェニル基、ピリジル基、チエニル基およびフリル基から選ばれるいずれか 1 個の基で置換された炭素原子または窒素原子であってもよく、

[16] 前記 [1] において、J はハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基および C_{1-6} アルコキシ基から選ばれる 1 ないし 3 個の基で置換されていてもよいフェニル基で置換された炭素原子または窒素原子であってもよく、

[17] 前記 [1] において、M は (1) 水素原子、(2) ハロゲン原子、(3) シアノ基、(4) 前記 A 群にかかげられたいずれか 1 以上の基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、(5) 前記 A 群にかかげられたいずれか 1 以上の基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基または (6) 前記 A 群にかかげられたいずれか 1 以上の基で置換されていてもよいアミノ基であってもよく、

[18] 前記 [1] において、M は水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基または C_{1-6} アルキルチオ基であってもよく、

[19] 前記 [1] において、M はメチル基であってもよく、

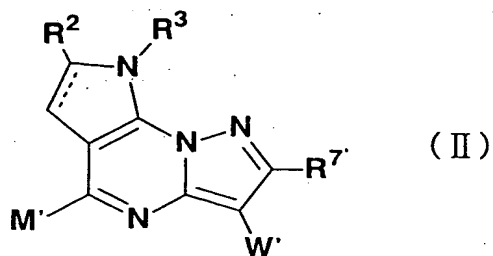
[20] 前記 [1] において、A および B は式 $-(CR^{1'}R^{2'})_{m'}-$ (式中、 $R^{1'}$ および $R^{2'}$ は同一または相異なって水素原子または C_{1-6} アルキル基を示す； m'

は1ないし3の整数を示す。)で表わされる基で、Dは式 $-NR^3-$ (式中、 R^3 は前記定義に同意義を示す。)で表わされる基で、Eは窒素原子で、且つGは式 $=CR^8-$ (式中、 R^8 は前記定義に同意義を示す。)で表わされる基であってもよく、

[21] 前記[1]において、部分構造 $-A-B-$ は式 $-CR^2=CR^2-$ (式中、 R^2 は水素原子または C_{1-6} アルキル基を示す)で表わされる基で、Dは式 $-NR^3-$ (式中、 R^3 は前記定義に同意義を示す。)で表わされる基で、Eは窒素原子で、且つGは式 $=CR^8-$ (式中、 R^8 は前記定義に同意義を示す。)で表わされる基であってもよく、

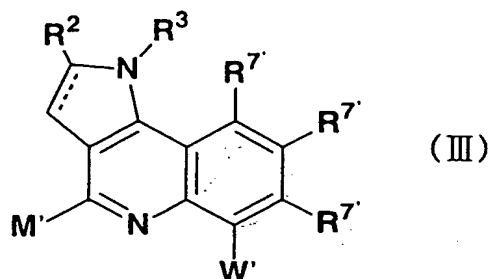
[22] 前記[1]において、Aは式 $-(CR^1R^2)_{m'}$ (式中、 R^1 および R^2 は同一または相異なって水素原子または C_{1-6} アルキル基を示す； m' は1ないし3の整数を示す。)で表わされる基で、Bは式 $-CO-$ または $-CS-$ で表わされる基で、Dは式 $-NR^3-$ (式中、 R^3 は前記定義に同意義を示す。)で表わされる基で、Eは窒素原子で、且つGは式 $=CR^8-$ (式中、 R^8 は前記定義に同意義を示す。)で表わされる基であってもよく、本発明にかかる化合物は、

[23] 式



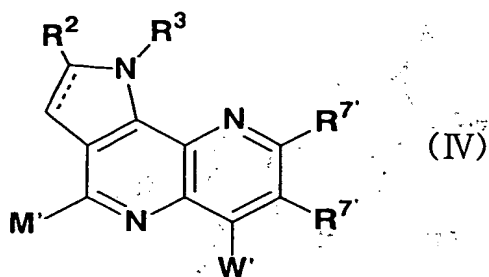
[式中、 R^2 、 R^3 および部分構造 $---$ は前記定義に同意義を示す； M' は水素原子、ハロゲン原子または C_{1-6} アルキル基を示す； R^7 は水素原子または C_{1-6} アルキル基を示す； W は水素原子、アミノ基、シアノ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルキルアミノスルホニル基、置換されていてもよいアリール基または置換されていてもよい飽和もしくは不飽和のヘテロ環を示す。]で表わされる化合物もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物であってもよく、

[24] 式



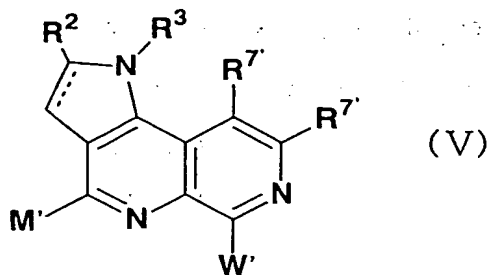
〔式中、 R^2 、 R^3 、 $R^{7'}$ 、 M' 、 W' および部分構造 --- は前記定義に同意義を示す。〕で表わされる化合物もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物であってもよく、

〔25〕式



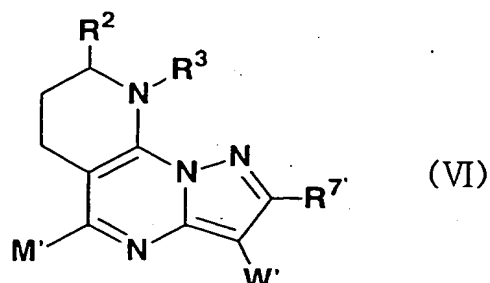
〔式中、 R^2 、 R^3 、 $R^{7'}$ 、 M' 、 W' および部分構造 --- は前記定義に同意義を示す。〕で表わされる化合物もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物であってもよく、

〔26〕式



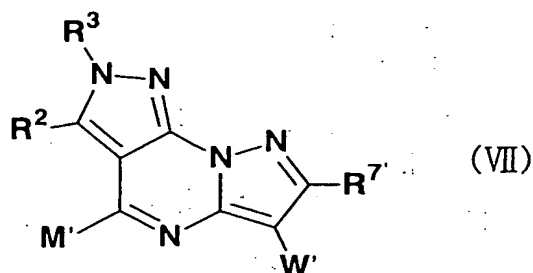
〔式中、 R^2 、 R^3 、 $R^{7'}$ 、 M' 、 W' および部分構造 --- は前記定義に同意義を示す。〕で表わされる化合物もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物であってもよく、

〔27〕式



〔式中、 R^2 、 R^3 、 $R^{7'}$ 、 M' 、 W' および部分構造 --- は前記定義に同意義を示す。〕で表わされる化合物もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物であってもよく、

〔28〕式



〔式中、 R^2 、 R^3 、 $R^{7'}$ 、 M' 、 W' および部分構造 --- は前記定義に同意義を示す。〕で表わされる化合物もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物であってもよく、また、

〔29〕前記〔1〕において、化合物は

8-(1-エチルプロピル)-3-メシチル-2, 5-ジメチル-8H-ピラゾロ [1, 5-a] ピロロ [3, 2-e] ピリミジン；

8-(1-エチルプロピル)-3-メシチル-2, 5-ジメチル-7, 8-ジヒドロ-6H-ピラゾロ [1, 5-a] ピロロ [3, 2-e] ピリミジン；

3-メシチル-8-[2-メトキシ-1-(メトキシメチル)エチル]-2, 5-ジメチル-7, 8-ジヒドロ-6H-ピラゾロ [1, 5-a] ピロロ [3, 2-e] ピリミジン；

8-ベンジル-3-メシチル-2, 5-ジメチル-7, 8-ジヒドロ-6H-ピラゾロ [1, 5-a] ピロロ [3, 2-e] ピリミジン；

3-メシチル-8-[1-(メトキシメチル)プロピル]-2, 5-ジメチル-7,

8-ジヒドロ-6 *H*-ピラゾロ [1, 5-*a*] ピロロ [3, 2-*e*] ピリミジン;

3-メシチル-2, 5-ジメチル-8-(1-プロピルブチル)-7, 8-ジヒドロ-6 *H*-ピラゾロ [1, 5-*a*] ピロロ [3, 2-*e*] ピリミジン;

2-エチル-8-(1-エチルプロピル)-3-メシチル-5-メチル-7, 8-ジヒドロ-6 *H*-ピラゾロ [1, 5-*a*] ピロロ [3, 2-*e*] ピリミジン;

8-(1-エチルプロピル)-2, 5-ジメチル-3-(2, 4, 6-トリメチル-3-ピリジル)-8 *H*-ピラゾロ [1, 5-*a*] ピロロ [3, 2-*e*] ピリミジン;

6-メシチル-2, 4, 7-トリメチル-2 *H*-ジピラゾロ [1, 5-*a*: 4, 3-*e*] ピリミジン;

9-(シクロプロピルメチル)-8-エチル-3-メシチル-2, 5-ジメチル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロピラゾロ [1, 5-*a*] ピリド [3, 2-*e*] ピリミジン;

2-(6-メシチル-4-メチル-1 *H*-ピロロ [3, 2-*c*] キノリン-1-イル) ブチル・メチル エーテル;

1-(1-エチルプロピル)-6-メシチル-4-メチル-1 *H*-ピロロ [3, 2-*c*] [1, 7] ナフチリジンおよび

2-(6-メシチル-4-メチル-1 *H*-ピロロ [3, 2-*c*] [1, 5] ナフチリジン-1-イル) ブチル・メチル エーテルからなる群から選ばれたいずれか1種であつてもよい。

また、本発明の第二の特徴は、

[30] 前記 [1] 記載の化合物もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物を含有してなる医薬にあり、さらに、

[31] 前記 [30] における医薬は、CRFおよび/またはCRF受容体が関与する疾患の治療・予防剤であつてもよく、

[32] 前記 [30] における医薬は、CRF受容体アンタゴニストであつてもよく、

[33] 前記 [30] における医薬は、うつ病、抑うつ症状またはそう病の治療・予防剤であつてもよく、

[34] 前記 [33] における抑うつ症状は、大うつ病、単発性うつ病、再発性うつ

病、うつ病による幼児虐待または産後うつ病であってもよく、

〔35〕前記〔30〕における医薬は、不安症、全般性不安障害、パニック障害、恐怖症、強迫性障害、心的外傷後ストレス障害、チューレット症候群、自閉症、感情障害、情緒障害、双極性障害、循環性格または分裂病の治療・予防剤であってもよく、

〔36〕前記〔30〕における医薬は、消化性潰瘍、過敏性腸症候群 (Irritable bowel syndrome)、潰瘍性大腸炎、クローン病、下痢、便秘、術後イレウス、ストレスに伴う胃腸機能異常または神経性嘔吐の治療・予防剤であってもよく、

〔37〕前記〔30〕における医薬は、アルツハイマー病、アルツハイマー型老年性痴呆、神経変性疾患、多発梗塞性痴呆、老年期の痴呆、神経性食思不振症、摂食障害、肥満、糖尿病、アルコール依存症、薬物嗜好、薬物禁断症状、アルコール禁断症状、睡眠障害、不眠症、偏頭痛、ストレス性頭痛、筋緊張性頭痛、虚血性神経障害、興奮毒性神経障害、脳卒中、進行性核上麻痺、筋萎縮性側索硬化症、多発性硬化症、筋肉痙攣、慢性疲労症候群、精神社会的発育不全、てんかん、頭部外傷、脊髄外傷、書痙、痙性斜頸、筋肉痙攣、頸肩腕症候群、原発性緑内障、メニエール症候群、自律神経失調症、脱毛症、神経症、高血圧、心臓血管障害、頻脈、鬱血性心麻痺、過呼吸症候群、気管支喘息、無呼吸症候群、乳児突然死症候群、炎症性障害（例えばリウマチ様関節炎、骨関節炎、腰痛等）、疼痛、アレルギー性疾患（例えばアトピー性皮膚炎、湿疹、蕁麻疹、乾癬等）、インポテンツ、更年期障害、受精障害、不妊症、癌、HIV感染時の免疫機能異常、ストレスによる免疫機能異常、出血性ストレス、クッシング症候群、甲状腺機能異常、脳脊髄膜炎、先端巨大症、失禁または骨粗鬆症の治療・予防剤であってもよい。

本発明は、上記式 (I) で表される化合物もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物の薬理学上有効量を患者に投与することにより、CRFおよび／またはCRF受容体が関与する疾患、CRF受容体拮抗作用が有効な疾患、うつ病、大うつ病、単発性うつ病、再発性うつ病、うつ病による幼児虐待または産後うつ病を含む抑うつ症状、そう病、不安症、全般性不安障害、パニック障害、恐怖症、強迫性障害、心的外傷後ストレス障害、チューレット症候群、自閉症、感情障害、情緒障害、双極性障害、循環性格、分裂病、消化性潰瘍、過敏性腸症候群、潰瘍性大腸炎、クローン病、下痢、便秘、術後イレウス、ストレスに伴う胃腸機能異常、神経性嘔吐、アルツハイマー病、

アルツハイマー型老年性痴呆、神経変性疾患、多発梗塞性痴呆、老年期の痴呆、神経性食思不振症、摂食障害、肥満、糖尿病、アルコール依存症、薬物嗜好、薬物禁断症状、アルコール禁断症状、睡眠障害、不眠症、偏頭痛、ストレス性頭痛、筋緊張性頭痛、虚血性神経障害、興奮毒性神経障害、脳卒中、進行性核上麻痺、筋萎縮性側索硬化症、多発性硬化症、筋肉痙攣、慢性疲労症候群、精神社会的発育不全、てんかん、頭部外傷、脊髄外傷、書痙、痙性斜頸、筋肉痙攣、頸肩腕症候群、原発性緑内障、メニエール症候群、自律神経失調症、脱毛症、神経症、高血圧、心臓血管障害、頻脈、鬱血性心麻痺、過呼吸症候群、気管支喘息、無呼吸症候群、乳児突然死症候群、炎症性障害、疼痛、アレルギー性疾患、インポテンツ、更年期障害、受精障害、不妊症、癌、H I V感染時の免疫機能異常、ストレスによる免疫機能異常、出血性ストレス、クッシング症候群、甲状腺機能異常、脳脊髄膜炎、先端巨大症、失禁または骨粗鬆症を治療・予防する方法を提供する。

また、本発明は、上記式 (I) で表される化合物もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物を C R F 及び／または C R F 受容体が関与する疾患、C R F 受容体拮抗作用が有効な疾患、うつ病、大うつ病、単発性うつ病、再発性うつ病、うつ病による幼児虐待または産後うつ病を含む抑うつ症状、そう病、不安症、全般性不安障害、パニック障害、恐怖症、強迫性障害、心的外傷後ストレス障害、チューレット症候群、自閉症、感情障害、情緒障害、双極性障害、循環性格、分裂病、消化性潰瘍、過敏性腸症候群、潰瘍性大腸炎、クローン病、下痢、便秘、術後イレウス、ストレスに伴う胃腸機能異常、神経性嘔吐、アルツハイマー病、アルツハイマー型老年性痴呆、神経変性疾患、多発梗塞性痴呆、老年期の痴呆、神経性食思不振症、摂食障害、肥満、糖尿病、アルコール依存症、薬物嗜好、薬物禁断症状、アルコール禁断症状、睡眠障害、不眠症、偏頭痛、ストレス性頭痛、筋緊張性頭痛、虚血性神経障害、興奮毒性神経障害、脳卒中、進行性核上麻痺、筋萎縮性側索硬化症、多発性硬化症、筋肉痙攣、慢性疲労症候群、精神社会的発育不全、てんかん、頭部外傷、脊髄外傷、書痙、痙性斜頸、筋肉痙攣、頸肩腕症候群、原発性緑内障、メニエール症候群、自律神経失調症、脱毛症、神経症、高血圧、心臓血管障害、頻脈、鬱血性心麻痺、過呼吸症候群、気管支喘息、無呼吸症候群、乳児突然死症候群、炎症性障害、疼痛、アレルギー性疾患、インポテンツ、更年期障害、

受精障害、不妊症、癌、H I V感染時の免疫機能異常、ストレスによる免疫機能異常、出血性ストレス、クッシング症候群、甲状腺機能異常、脳脊髄膜炎、先端巨大症、失禁または骨粗鬆症の治療・予防剤の製造に用いる用途を提供する。

以下に、本願明細書において記載する記号、用語等の意義を説明し、本発明を詳細に説明する。

なお、本願明細書中においては、化合物の構造式が便宜上一定の異性体を表すことがあるが、本発明には化合物の構造上生ずる総ての幾何異性体、不斉炭素に基づく光学異性体、立体異性体、互変異性体等の異性体および異性体混合物を含み、便宜上の式の記載に限定されるものではなく、いずれか一方の異性体でも混合物でもよい。従って、本発明化合物には、分子内に不斉炭素原子を有し光学活性体およびラセミ体が存在することがあり得るが、本発明においては限定されず、いずれもが含まれる。また、結晶多形が存在することもあるが同様に限定されず、いずれかの結晶形が単一であってもまたは結晶形混合物であってもよく、無水物以外に水和物であってもよい。さらに、本発明にかかる化合物が生体内で分解されて生じる、いわゆる代謝物も本発明の特許請求の範囲に包含される。

本願明細書における「および／または」なる語句は、「および」の場合と「または」の場合のいずれをも含む意味で用いられる。従って、例えば「Aおよび／またはB」とは、「AおよびB」である場合と「AまたはB」である場合の両方を含み、いずれの場合であってもよいことを示している。

本願明細書における「神経変性疾患」とは、急性変性疾患または慢性変性疾患を示し、具体的には例えばくも膜下出血、脳血管障害急性期等による神経障害、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン舞踏病、筋萎縮性側索硬化症、脊髄小脳変性症等を示す。本願明細書における「摂食障害」とは、食欲亢進、拒食症等を示す。本願明細書における「心臓血管障害」とは、神経性狭心症等を示す。本願明細書における「炎症性障害」とは、例えばリウマチ様関節炎、骨関節炎、腰痛等を示し、「アレルギー性疾患」とは、例えばアトピー性皮膚炎、湿疹、蕁麻疹、乾癬等を示す。

[A群の意義]

前記式(I)において、各記号の定義において用いられる「A群にかかげられたいず

れか1以上の基で置換されていてもよい」における「A群」とは、(1)ハロゲン原子、(2)水酸基、(3)ニトロ基、(4)シアノ基、(5)カルボキシル基、(6)C₁₋₆アルキルオキシカルボニル基、(7)式 $-S(O)_r R^{13}$ [式中、rは0、1または2の整数を示す；R¹³は(i)水素原子、(ii)C₁₋₆アルキル基、(iii)式 $-NR^{14}R^{15}$ (式中、R¹⁴およびR¹⁵は同一または相異なって水素原子、置換されていてもよいアリール基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、C₁₋₄アルキルアシル基、置換されていてもよいアリールC₁₋₄アルキル基、置換されていてもよいヘテロアリールC₁₋₄アルキル基、置換されていてもよいアリール基または置換されていてもよいヘテロアリール基を示す。)、(iv)置換されていてもよいアリールC₁₋₄アルキル基、(v)置換されていてもよいアリール基、(vi)置換されていてもよいヘテロアリールC₁₋₄アルキル基または(vii)置換されていてもよいヘテロアリール基を示す。]、(8) $-NR^{16}R^{17}$ [式中、R¹⁶およびR¹⁷は同一または相異なって水素原子、C₁₋₆アルキル基またはC₁₋₄アルキルアシル基を示す。]、(9)C₁₋₆アルキル基、(10)C₁₋₆アルコキシ基、(11)C₁₋₄アルキル基で置換されていてもよいC₃₋₈シクロアルキル基、(12)C₁₋₄アルコキシC₁₋₆アルキル基、(13)C₁₋₄アルキル基で置換されていてもよい飽和の3ないし8員式ヘテロ環、(14)置換されていてもよいアリール基および(15)置換されていてもよいヘテロアリール基からなる群を示す。

前記「ハロゲン原子」における好ましい原子としては、例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子があげられ、より好ましくはフッ素原子、塩素原子、臭素原子である。

前記「C₁₋₆アルキルオキシカルボニル基」における「C₁₋₆アルキル基」とは、炭素数が1ないし6個のアルキル基を示し、好ましくはメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*iso*-プロピル基、*n*-ブチル基、*iso*-ブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、*n*-ペンチル基、1,1-ジメチルプロピル基、1,2-ジメチルプロピル基、2,2-ジメチルプロピル基、1-エチルプロピル基、2-エチルプロピル基、*n*-ヘキシル基、1-メチル-2-エチルプロピル基、1-エチル-2-メチルプロピル基、1,1,2-トリメチルプロピル基、1-プロピルプロピル基、1-メチ

ルブチル基、2-メチルブチル基、1, 1-ジメチルブチル基、1, 2-ジメチルブチル基、2, 2-ジメチルブチル基、1, 3-ジメチルブチル基、2, 3-ジメチルブチル基、2-エチルブチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基等の直鎖または分枝状アルキル基である。また、前記「C₁₋₆アルキルオキシカルボニル基」における好ましい例としては、メトキシ基、エトキシ基、*n*-プロポキシ基、*i*so-プロポキシ基、*sec*-プロポキシ基、*n*-ブトキシ基、*i*so-ブトキシ基、*sec*-ブトキシ基、*tert*-ブトキシ基、*n*-ペンチルオキシ基、*i*so-ペンチルオキシ基、*sec*-ペンチルオキシ基、*n*-ヘキソキシ基、*i*so-ヘキソキシ基、1, 1-ジメチルプロピルオキシ基、1, 2-ジメチルプロポキシ基、2, 2-ジメチルプロピルオキシ基、2-エチルプロポキシ基、1-メチル-2-エチルプロポキシ基、1-エチル-2-メチルプロポキシ基、1, 1, 2-トリメチルプロポキシ基、1, 1, 2-トリメチルプロポキシ基、1, 1-ジメチルブトキシ基、1, 2-ジメチルブトキシ基、2, 2-ジメチルブトキシ基、2, 3-ジメチルブチルオキシ基、1, 3-ジメチルブチルオキシ基、2-エチルブトキシ基、1, 3-ジメチルブトキシ基、2-メチルペントキシ基、3-メチルペントキシ基、ヘキシルオキシ基等から選ばれるいずれかのC₁₋₆アルキルオキシ基が結合したカルボニル基があげられる。

なお、A群の定義における「C₁₋₆アルキル基」とは、前記定義における「C₁₋₆アルキル基」に同意義を示す。

前記「C₁₋₄アルキルアシル基」における「C₁₋₄アルキル基」とは、炭素数が1ないし4個のアルキル基を示し、当該基における好ましい例としては、前記「C₁₋₆アルキル基」においてかかげた基のうち炭素数1ないし4個のアルキル基に対応する基があげられる。

前記「置換されていてもよいアリール基」または「置換されていてもよいアリールC₁₋₄アルキル基」における「アリール基」とは、「C₆₋₁₄芳香族炭化水素環基」を示し、当該基における好ましい例としては、フェニル基、インデニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、アズレニル基、ヘプタレニル基、ビフェニル基、インダセニル基、アセナフチル基、フルオレニル基、フェナレニル基、フェナントレニル基、アントラセニル基、シクロペンタシクロオクテニル基、ベンゾシクロオクテニル基等の単環式、二環式

または三環式の C_{6-14} 芳香族炭化水素環があげられる。

前記「置換されていてもよいヘテロアリール基」または「置換されていてもよいヘテロアリール C_{1-4} アルキル基」における「ヘテロアリール基」とは、単環または縮合環から誘導された「5ないし14員芳香族複素環」を示し、当該基における好ましい例としては、(1)ピロリル基、ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、ベンゾトリアゾリル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、ベンツイミダゾリル基、インドリル基、イソインドリル基、インドリジニル基、プリニル基、インダゾリル基、キノリル基、イソキノリル基、キノリジル基、フラタジル基、ナフチリジニル基、キノキサリル基、キナゾリニル基、シンノリニル基、プテリジニル基、イミダゾトリアジニル基、ピラジノピリダジニル基、アクリジニル基、フェナントリジニル基、カルバゾリル基、カルバゾリニル基、ペリミジニル基、フェナントロリニル基、フェナシニル基、イミダゾピリジニル基、イミダゾピリミジニル基、ピラゾロピリジニル基、ピラゾロピリジニル基等の含窒素芳香族複素環；(2)チエニル基、ベンゾチエニル基等の含硫黄芳香族複素環；(3)フリル基、ピラニル基、シクロペンタピラニル基、ベンゾフラニル基、イソベンゾフラニル基等の含酸素芳香族複素環；(4)チアゾリル基、イソチアゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンズチアジアゾリル基、フェノチアジニル基、イソキサゾリル基、フラザニル基、フェノキサジニル基、オキサゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、オキサジアゾリル基、ピラゾロオキサゾリル基、イミダゾチアゾリル基、チエノフラニル基、フロピロリル基、ピリドオキサジニル基、等窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる2種以上の複素原子を含んでなる芳香族複素環があげられる。

前記「置換されていてもよいアリール C_{1-4} アルキル基」における好ましい基としては、置換されていてもよいアリール基（例えば、それぞれ置換されていてもよいフェニル基、インデニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、アズレニル基、ヘプタレニル基、ビフェニル基、インダセニル基、アセナフチル基、フルオレニル基、フェナレニル基、フェナントレニル基、アントラセニル基、シクロペンタシクロオクテニル基、ベンゾシクロオクテニル基等）で置換された C_{1-4} アルキル基（例えばチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*iso*-プロピル基、*n*-ブチル基、*iso*-ブチル基、*sec*-ブ

チル基、*tert*-ブチル基等)があげられ、より好ましくはベンジル基、フェネチル基、ナフチルメチル基、ナフチルエチル基等である。また、前記「置換されていてもよいヘテロアリールC₁₋₄アルキル基」における好ましい基としては、置換されていてもよいヘテロアリール基(例えば、それぞれ置換されていてもよいピロリル基、ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、チエニル基、チアゾリル基、フリリル基等)で置換されたC₁₋₄アルキル基(例えばチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*iso*-プロピル基、*n*-ブチル基、*iso*-ブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基等)があげられ、より好ましくはピリジルメチル基、ピリジルエチル基、チエニルメチル基、チエニルエチル基等である。

前記「C₁₋₆アルコキシ基」における好ましい基としては、例えばメトキシ基、エトキシ基、*n*-プロポキシ基、*iso*-プロポキシ基、*sec*-プロポキシ基、*n*-ブトキシ基、*iso*-ブトキシ基、*sec*-ブトキシ基、*tert*-ブトキシ基、*n*-ペンチルオキシ基、*iso*-ペンチルオキシ基、*sec*-ペンチルオキシ基、*n*-ヘキソキシ基、*iso*-ヘキソキシ基、1, 1-ジメチルプロピルオキシ基、1, 2-ジメチルプロポキシ基、2, 2-ジメチルプロピルオキシ基、2-エチルプロポキシ基、1-メチル-2-エチルプロポキシ基、1-エチル-2-メチルプロポキシ基、1, 1, 2-トリメチルプロポキシ基、1, 1, 2-トリメチルプロボキシ基、1, 1-ジメチルブトキシ基、1, 2-ジメチルブトキシ基、2, 2-ジメチルブトキシ基、2, 3-ジメチルブチルオキシ基、1, 3-ジメチルブチルオキシ基、2-エチルブトキシ基、1, 3-ジメチルブトキシ基、2-メチルペントキシ基、3-メチルペントキシ基、ヘキシルオキシ基等があげられる。

前記「C₁₋₄アルコキシC₁₋₆アルキル基」における「C₁₋₄アルコキシ基」とは、前記「C₁₋₆アルコキシ基」においてかかげた基のうち炭素数1ないし4個のアルコキシ基に対応する基を示す。「C₁₋₄アルコキシC₁₋₆アルキル基」における好ましい例としては、メトキシ基、エトキシ基、*n*-プロポキシ基、*i*-プロポキシ基、*sec*-プロポキシ基、*n*-ブトキシ基、*iso*-ブトキシ基、*sec*-ブトキシ基、*tert*-ブトキシ基等から選ばれるいずれか2個以上の基で炭素原子が置換されたC₁₋₆アルキル基(例えばメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*iso*-プロピル基、*n*-ブ

チル基、*i s o*-ブチル基、*s e c*-ブチル基、*t e r t*-ブチル基、*n*-ペンチル基、1, 1-ジメチルプロピル基、1, 2-ジメチルプロピル基、2, 2-ジメチルプロピル基、1-エチルプロピル基、2-エチルプロピル基、*n*-ヘキシル基、1-メチル-2-エチルプロピル基、1-エチル-2-メチルプロピル基、1, 1, 2-トリメチルプロピル基、1-プロピルプロピル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1, 1-ジメチルブチル基、1, 2-ジメチルブチル基、2, 2-ジメチルブチル基、1, 3-ジメチルブチル基、2, 3-ジメチルブチル基、2-エチルブチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基等) があげられる。

前記「 C_{1-4} アルキル基で置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基」における「 C_{3-8} シクロアルキル基」とは、3ないし8個の炭素原子で環が形成されたシクロアルキル基を示し、当該基における好ましい例としては、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基、等があげられる。

前記「 C_{1-4} アルキル基で置換されていてもよい飽和の3ないし8員式ヘテロ環」における「飽和の3ないし8員式ヘテロ環」とは、窒素原子、酸素原子および硫黄原子からなる群から選ばれる1個以上の複素原子を含有してなる3ないし8員式の飽和環を示し、当該環における好ましい例としては、アジリジン、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、パーヒドロアゼピン、パーヒドロアゾシン、ピペラジン、ホモピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオピラン、パーヒドロピラン、パーヒドロチオピラン、ブチロラクトン、ブチロラクタム等があげられる。

前記「置換されていてもよいアリール」、「置換されていてもよいアリール基」、「置換されていてもよいヘテロアリール」または「置換されていてもよいヘテロアリール基」における当該「置換基」として、好ましい例をあげると、(1)ハロゲン原子(例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等)；(2)水酸基；(3)チオール基；(4)ニトロ基；(5)シアノ基；(6)ハロゲン原子および水酸基から選ばれるいずれか1以上の基でそれぞれ置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基もしくは C_{2-6} アルキニル基(例えばメチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、フルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、2, 2, 2-トリフ

ルオロエチル基、ヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基、ヒドロキシプロピル基等) ; (7) それぞれハロゲン原子等で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、 C_{2-6} アルケニルオキシ基もしくは C_{2-6} アルキニルオキシ基 (例えばメトキシ、エトキシ、 n -プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ基等) ; (8) それぞれハロゲン原子等で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ基、 C_{2-6} アルケニルチオ基もしくは C_{2-6} アルキニルチオ基 (例えばメチルチオ基、エチルチオ基、イソプロピルチオ基等) ; (9) アシル基 (例えばアセチル基、プロピオニル基、ベンゾイル基等) ; (10) アミノ基 ; (11) C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基もしくは C_{2-6} アルキニル基から選ばれるいずれか1または2個の基で置換されたアミノ基 (例えばメチルアミノ基、エチルアミノ基、イソプロピルアミノ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基等) ; (12) 環状アミノ基 (例えばアジリジニル基、アゼチジニル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、パーヒドロアゼピニル基、ピペラジニル基等) ; (13) カルボキシル基 ; (14) C_{1-6} アルコキシカルボニル基、 C_{2-6} アルケニルオキシカルボニル基もしくは C_{2-6} アルキニルオキシカルボニル基 (例えばメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロピルカルボニル基等) ; (15) C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基および C_{2-6} アルキニル基から選ばれるいずれかの基で置換されていてもよいカルバモイル基 (例えばカルバモイル基、メチルカルバモイル基、ジメチルカルバモイル基等) ; (16) アシルアミノ基 (例えばアセチルアミノ基、ベンゾイルアミノ基等) ; (17) C_{1-4} アルキル基 C_{2-6} アルケニル基および C_{2-6} アルキニル基から選ばれるいずれかの基で置換されていてもよいスルファモイル基 ; (18) C_{1-6} アルキルスルホニル基、 C_{2-6} アルケニルスルホニル基もしくは C_{2-6} アルキニルスルホニル基、(例えばメチルスルホニル基、エチルスルホニル基等) ; (19) 置換されていてもよいアリールスルホニル基 (例えばベンゼンスルホニル基、 p -トルエンスルホニル基等) ; (20) 置換されていてもよいアリール基 (フェニル基、トリル基、アニソリル基等) ; (21) 置換されていてもよいヘテロアリール基 (例えばピロール基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、チアゾリル基、ピリジル基、ピリミジル基、ピラジニル基等) ; (22) カルボキシル基で置換された C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基もしくは C_{2-6} アルキニル基 ; (23) C_{1-6} アルキルオキシカル

ボニル C_{1-6} アルキル基（例えばメトキシカルボニルメチル基、エトキシカルボニルメチル基、メトキシカルボニルエチル基等）；（24）カルボキシ基で置換された C_{1-6} アルコキシ基（例えばカルボキシメトキシ基等）；（25）アリール基で置換された C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基もしくは C_{2-6} アルキニル基（例えばベンジル基、4-クロロベンジル基等）；（25）ヘテロアリール基で置換された C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基もしくは C_{2-6} アルキニル基（例えばピリジルメチル基、ピリジリエチル基等）；（26）アルキレンジオキシ基（例えばメチレンジオキシ基、エチレンジオキシ基等）；（27）置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基；（28）置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルケニル基；（29）置換されていてもよい5ないし14員非芳香族複素環基等から選ばれるいずれか1以上の基があげられる。

[A、BおよびDの意義]

前記式（I）において、A、BおよびDは、同一または相異なって（1）窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる複素原子、（2）式 $-(CR^1R^2)_m-$ （式中、 R^1 および R^2 は（i）同一または相異なって水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル C_{1-6} アルキル基もしくは C_{1-6} アルキル-アリール基を示すか、または、 R^1 と R^2 どうしが結合により一緒になって3ないし8員環を形成していてもよく、（ii）隣接する $-CR^1R^2-$ どうしが炭素炭素二重結合、つまり式 $-CR^2=CR^2-$ で表わされる部分構造を形成するよう、 R^1 どうしが結合するか、あるいは、（iii）隣接する窒素原子と基 $-CR^1R^2-$ が式 $-N=CR^2-$ （ R^2 は前記定義に同意義を示す）で表わされる部分構造を形成するよう、 R^1 と窒素原子が結合を形成していてもよい；mは0ないし4の整数を示す。）、（3） $-CO-$ 、（4） $-CS-$ 、（5） $-NR^3-$ （式中、 R^3 は（i）水素原子、（ii）式 $-COR^4$ （式中、 R^4 は C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよいアリール C_{1-4} アルキル基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいヘテロアリール C_{1-4} アルキル基または置換されていてもよいヘテロアリール基を示す）、（iii） $-S(O)_nR^5$ （式中、 R^5 は C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよいアリール C_{1-4} アルキル基、置換されていてもよいアリール基、置換されていても

よいヘテロアリール C_{1-4} アルキル基または置換されていてもよいヘテロアリール基を示す； n は0、1または2の整数を示す。）、(iv) 下記A群にかかげられたいずれか1以上の基で置換されていてもよい C_{1-10} アルキル基、(v) 下記A群にかかげられたいずれか1以上の基で置換されていてもよい C_{2-10} アルケニル基、(vi) 下記A群にかかげられたいずれか1以上の基で置換されていてもよい C_{2-10} アルキニル基、(vii) 置換されていてもよいアリール基または(viii) 置換されていてもよいベンゼン環が縮合していてもよく C_{1-4} アルキル基で置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基を示す。）、(6) $-SO-$ または(7) $-SO_2-$ で表わされる基を示す。

(1) 前記「 C_{1-6} アルキル基」とは、A群において定義した「 C_{1-6} アルキル基」に同意義を示す。

(2) 前記「 C_{2-6} アルケニル基」とは、炭素数が2ないし6個のアルケニル基を示し、当該基における好ましい基としては、例えばビニル基、アリル基、1-プロペニル基、2-プロペニル基、イソプロペニル基、2-メチル-1-プロペニル基、3-メチル-1-プロペニル基、2-メチル-2-プロペニル基、3-メチル-2-プロペニル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基、3-ブテニル基、1-ペンテニル基、1-ヘキセニル基、1, 3-ヘキサジエニル基、1, 6-ヘキサジエニル基等の直鎖状または分枝鎖状のアルケニル基があげられる。以下、本願明細書における「 C_{2-6} アルケニル基」とは、前記定義に同意義を示す。

(3) 前記「 C_{2-6} アルキニル基」とは、炭素数が2ないし6個のアルキニル基を示し、当該基における好ましい例としては、例えばエチニル基、1-プロピニル基、2-プロピニル基、1-ブチニル基、2-ブチニル基、3-ブチニル基、3-メチル-1-プロピニル基、1-エチニル-2-プロピニル基、2-メチル-3-プロピニル基、1-ペンチニル基、1-ヘキシニル基、1, 3-ヘキサジンイニル基、1, 6-ヘキサジンイニル基等の直鎖状または分子鎖状のアルキニル基があげられる。以下、本願明細書における「 C_{2-6} アルキニル基」とは、前記定義に同意義を示す。

A、BおよびDの定義における「 C_{1-6} アルコキシ基」、「 C_{3-8} シクロアルキル基」、「置換されていてもよいアリール C_{1-4} アルキル基」、「置換されていてもよいアリー

ル基」、「置換されていてもよいヘテロアリール C_{1-4} アルキル基」および「置換されていてもよいヘテロアリール基」とは、A群における「 C_{1-6} アルコキシ基」、「 C_{3-8} シクロアルキル基」、「置換されていてもよいアリール C_{1-4} アルキル基」、「置換されていてもよいアリール基」、「置換されていてもよいヘテロアリール C_{1-4} アルキル基」および「置換されていてもよいヘテロアリール基」の定義にそれぞれ同意義を示す。また、前記「 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル基」とは、前記定義における「 C_{1-6} アルコキシ基」に同意義の基で置換された「 C_{1-6} アルキル基」を示し、更に、前記「 C_{3-8} シクロアルキル C_{1-6} アルキル基」とは、前記定義における「 C_{3-8} シクロアルキル基」に同意義の基で置換された「 C_{1-6} アルキル基」を示す。

A、BおよびDの定義において、「 R^1 と R^2 どうしが結合により一緒になって3ないし8員環を形成していてもよく」における当該「3ないし8員環」とは、 C_{3-8} 炭素環または複素環を示す。前記「 C_{3-8} 炭素環」とは、 C_{3-8} シクロアルカン、 C_{3-8} シクロアルケンまたは C_{3-8} シクロアルキンを示し、また、前記「複素環」とは、窒素原子、酸素原子および硫黄原子からなる群から選ばれるいずれか1個以上の複素原子を含有してなる3ないし8員環を示す。

(F) 前記「A群にかかけられたいずれか1以上の基で置換されていてもよい C_{1-10} アルキル基」における「 C_{1-10} アルキル基」とは、炭素数が1ないし10個のアルキル基を示す。当該基における好ましい例としては、前記定義において「 C_{1-6} アルキル基」としてかかげた基の他に、 n -ヘプチル基、1,2-ジメチルペンチル基、2,3-ジメチルペンチル基、1,3-ジメチルペンチル基、1-エチル-2-メチルブチル基、1-メチル-2-エチルブチル基、1,2-ジエチルプロピル基、2,3-ジエチルプロピル基、1,3-ジエチルプロピル基、1-エチル-2-プロピルエチル基、1-プロピル-2-メチルプロピル基、1-プロピルブチル基、 n -オクチル基、1,2-ジメチルヘキシル基、2,3-ジメチルヘキシル基、1,3-ジメチルヘキシル基、1-エチル-2-メチルペンチル基、1-メチル-2-エチルペンチル基、1,2-ジエチルブチル基、2,3-ジエチルブチル基、1,3-ジエチルブチル基、1-エチル-2-プロピルプロピル基、1-プロピル-2-メチルブチル基、1-ブチルブチル基、 n -ノニル基、1,2-ジメチルヘプチル基、2,3-ジメチルヘプチル基、1,3-

ジメチルヘプチル基、1-エチル-2-メチルヘキシル基、1-メチル-2-エチルヘキシル基、1,2-ジエチルペンチル基、2,3-ジエチルペンチル基、1,3-ジエチルペンチル基、1-エチル-2-プロピルブチル基、1-プロピル-2-メチルペンチル基、1-プロピルヘキシル基、1-ブチルペンチル基、n-デカニル基、1,2-ジメチルオクチル基、2,3-ジメチルオクチル基、1,3-ジメチルオクチル基、1-エチル-2-メチルヘプチル基、1-メチル-2-エチルヘプチル基、1,2-ジエチルヘキシル基、2,3-ジエチルヘキシル基、1,3-ジエチルヘキシル基、1-エチル-2-プロピルペンチル基、1-プロピル-2-メチルヘキシル基、1-プロピルヘプチル基、1-ブチルヘキシル基、1-ペンチルペンチル基等があげらる。以下、本願明細書における「 C_{1-10} アルキル基」とは、前記定義に同意義を示す。

(2) 前記「A群にかかげられたいづれか1以上の基で置換されていてもよい C_{2-10} アルケニル基」における「 C_{2-10} アルケニル基」とは、炭素数が2ないし10個のアルケニル基を示し、当該基における好ましい基としては、例えばビニル基、アリル基、1-プロペニル基、2-プロペニル基、イソプロペニル基、2-メチル-1-プロペニル基、3-メチル-1-プロペニル基、2-メチル-2-プロペニル基、3-メチル-2-プロペニル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基、3-ブテニル基、1-ペンテニル基、1-ヘキセニル基、1,3-ヘキサンジエニル基、1,6-ヘキサンジエニル基、1-ヘプテニル基、1-オクテニル基、5-エチレニル-1-ヘキセニル基、1-ノネニル基、1-デゼニル基等の直鎖状または分枝鎖状のアルケニル基があげられる。以下、本願明細書における「 C_{2-10} アルケニル基」とは、前記定義に同意義を示す。

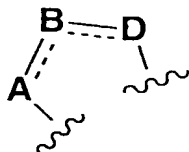
(3) 前記「A群にかかげられたいづれか1以上の基で置換されていてもよい C_{2-10} アルキニル基」における「 C_{2-10} アルキニル基」とは、炭素数が2ないし10個のアルキニル基を示し、当該基における好ましい例としては、例えばエチニル基、1-プロピニル基、2-プロピニル基、1-ブチニル基、2-ブチニル基、3-ブチニル基、3-メチル-1-プロピニル基、1-エチニル-2-プロピニル基、2-メチル-3-プロピニル基、1-ペンチニル基、1-ヘキシニル基、1,3-ヘキサンジインイル基、1,6-ヘキサンジインイル基、1-ヘプチニル基、1-オクテチニル基、5-エチレニル-1-ヘキシニル基、1-ノニンイル基、1-デシニル基等の直鎖状または分子鎖状の

アルキニル基があげられる。以下、本願明細書における「 C_{2-10} アルキニル基」とは、前記定義に同意義を示す。

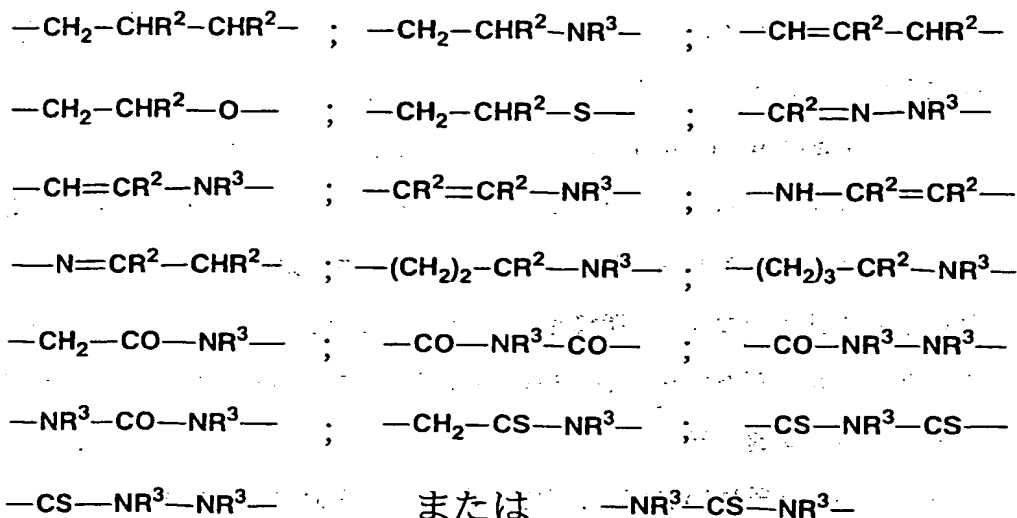
(4) 前記「A群にかかけられたいずれか1以上の基」における最も好ましい基としては、ハロゲン原子、水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基、「 C_{1-4} アルキル基で置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基」、「 C_{1-4} アルキル基で置換されていてもよい飽和の3ないし8員式ヘテロ環」、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいヘテロアリール基があげられる。当該各基は、前記「A群」において、同語に関する定義にそれぞれ同意義を示す。

A、BおよびDの定義において、 R^3 で示される「置換されていてもよいベンゼン環が縮合していてもよく C_{1-4} アルキル基で置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基」とは、「置換されていてもよいベンゼン環」が縮合していてもよく、且つさらに「 C_{1-4} アルキル基」で置換されていてもよい「 C_{3-8} シクロアルキル基」を示す。当該「 C_{3-8} シクロアルキル基」とは、前記定義に同意義を示し、また、「置換されていてもよいベンゼン環が縮合し、且つさらに C_{1-4} アルキル基で置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基」としては、例えば2, 3-ジヒドロインデニル基等があげられる。

本発明にかかる前記式(I)で表わされる化合物において、A、BおよびDの好ましい態様としてはA、Bおよび/またはDが窒素原子、酸素原子、硫黄原子、式 $-NR^3-$ [式中、 R^3 は前記定義に同意義を示す。]、 $-CO-$ 、 $-CS-$ または $-(CR^1R^2)_m-$ [式中、 R^1 、 R^2 およびmは前記定義に同意義を示す。] で表わされる基である場合があげられ、より好ましくは、A、Bおよび/またはDが窒素原子、酸素原子、硫黄原子、式 $-NR^3-$ [式中、 R^3 は前記定義に同意義を示す。]、 $-CO-$ 、 $-CS-$ または $-(CR^1R^2)_m-$ [式中、 R^1 および R^2 は前記定義に同意義を示す；mは0ないし2の整数を示す。] で表わされる基である場合である。さらに好ましくは式



で表わされる部分構造が、式



〔式中、 R^2 および R^3 はそれぞれ前記定義に同意義を示し、且つさらに、各々の R^2 および R^3 は同一または相異なる基を示す。〕で表わされる基を示す場合があげられる。

かかる場合において、 R^2 における最も好ましい基としては、水素原子、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*iso*-プロピル基、*n*-ブチル基、*tert*-ブチル基、*n*-ペンチル基、1-エチルプロピル基、メトキシメチル基、2-メトキシエチル基、2-メトキシ-*n*-プロピル基、エトキシメチル基、2-エトキシエチル基、2-エトキシ-*n*-プロピル基、シクロプロピルメチル基、1-シクロプロピルエチル基、2-シクロプロピルエチル基等があげられ、また、 R^3 における最も好ましい基としては、

(1) 水素原子、(2) 水酸基、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルコキシ基、置換されていてよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換されていてよいアリール基、置換されていてよいヘテロアリール基、モノ C_{1-6} アルキル-アミノ基、ジ C_{1-6} アルキル-アミノ基および3ないし5員式飽和複素環から選ばれるいずれか1以上の基で置換されていてよい C_{1-10} アルキル基、 C_{2-10} アルケニル基または C_{2-10} アルキニル基、(3) C_{1-6} アルキルアシル基、(4) C_{1-6} アルキルスルホニル基等があげられる。なお、各基は前記定義に同意義を示す。

[E、G、J、KおよびLの意義]

前記式(I)において、

EおよびGは同一または相異なって(1)窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる複素原子、(2)式 $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_p-$ (式中、 R^6 および R^7 は(i)同一

または相異なって水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-4} アルキル基で置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換されていてもよいアリール基または置換されていてもよいヘテロアリール基を示すか、(ii) 隣接する $-CR^6R^7-$ (どうしが炭素炭素二重結合、つまり式 $-CR^7=CR^7-$ (R^7 は前記定義に同意義を示す) で表わされる部分構造を形成するよう、 R^6 どうしが結合するか、あるいは、(iii) 隣接する窒素原子と基 $-CR^6R^7-$ が式 $-N=CR^7-$ (R^7 は前記定義に同意義を示す) で表わされる部分構造を形成するよう、 R^6 と窒素原子が結合を形成していてもよい； p は0、1または2の整数を示す；ここにおいて、EおよびGが共に基 $-(CR^6R^7)_p-$ である時、 p は0を示さず、且つ、EとGのうち少なくとも一方は基 $-CR^6R^7-$ を示す。)、(3) $-CO-$ 、(4) $-CS-$ 、(5) $-NR^8-$ (式中、 R^8 は(i) 水素原子、(ii) 式 $-COR^9$ (式中、 R^9 は C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよいアリール C_{1-4} アルキル基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいヘテロアリール C_{1-4} アルキル基または置換されていてもよいヘテロアリール基を示す)、(iii) $-S(O)_nR^{10}$ (式中、 R^{10} は C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよいアリール C_{1-4} アルキル基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいヘテロアリール C_{1-4} アルキル基または置換されていてもよいヘテロアリール基を示す； n は0、1または2の整数を示す。)、(iv) 下記A群にかかげられたいずれか1以上の基で置換されていてもよい C_{1-10} アルキル基、(v) 下記A群にかかげられたいずれか1以上の基で置換されていてもよい C_{2-10} アルケニル基、(vi) 下記A群にかかげられたいずれか1以上の基で置換されていてもよい C_{2-10} アルキニル基または(vii) 置換されていてもよいベンゼン環が縮合していてもよく C_{1-4} アルキル基で置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基を示す。)、(6) $-SO-$ または(7) $-SO_2-$ で表わされる基を示す；

Jは、(1) 窒素原子あるいは(2) (i) 水素原子、(ii) アミノ基、(iii) シアノ基、(iv) ハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、(v) C_{1-6} アルキルアミノスルホニル基、(vi) 置換されていてもよいアリール基および(vii) 置換されていてもよい飽和もしくは不飽和のヘテロ環からなる群から選ばれるいずれか1以上の基で置換された炭素原子または窒素原子を示す；

KおよびLは同一又は相異なって炭素原子または窒素原子を（ただし、KおよびLが共に窒素原子である場合は除かれる。）、それぞれ示す。

EおよびGの定義における「C₁₋₄アルキル基」、「C₁₋₆アルキル基」、「C₃₋₈シクロアルキル基」、「置換されていてもよいアリール基」、「置換されていてもよいヘテロアリール基」、「置換されていてもよいアリールC₁₋₄アルキル基」、「置換されていてもよいヘテロアリールC₁₋₄アルキル基」、「A群にかかげられたいずれか1以上の基で置換されていてもよいC₁₋₁₀アルキル基」、「A群にかかげられたいずれか1以上の基で置換されていてもよいC₂₋₁₀アルケニル基」、「A群にかかげられたいずれか1以上の基で置換されていてもよいC₂₋₁₀アルキニル基」および「置換されていてもよいベンゼン環が縮合していてもよくC₁₋₄アルキル基で置換されていてもよいC₃₋₈シクロアルキル基」とは、前記A群、A、BまたはDの定義において記載した「C₁₋₄アルキル基」、「C₁₋₆アルキル基」、「C₃₋₈シクロアルキル基」、「置換されていてもよいアリール基」、「置換されていてもよいヘテロアリール基」、「置換されていてもよいアリールC₁₋₄アルキル基」、「置換されていてもよいヘテロアリールC₁₋₄アルキル基」、「A群にかかげられたいずれか1以上の基で置換されていてもよいC₁₋₁₀アルキル基」、「A群にかかげられたいずれか1以上の基で置換されていてもよいC₂₋₁₀アルケニル基」、「A群にかかげられたいずれか1以上の基で置換されていてもよいC₂₋₁₀アルキニル基」および「置換されていてもよいベンゼン環が縮合していてもよくC₁₋₄アルキル基で置換されていてもよいC₃₋₈シクロアルキル基」の意義にそれぞれ同意義を示す。

EおよびGにおける好ましい基は、Jとその置換基ならびにKおよびLの態様等によって異なり、特に限定されないが、例えば（1）窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる複素原子、（2）式 $-(CR^6R^7)_p-$ （式中、R⁶、R⁷およびpは前記定義に同意義を示す。）または（3） $-NR^8-$ （式中、R⁸は前記定義に同意義を示す。）で表わされる同一または相異なる基があげられる。さらに好ましくは部分構造 $---E---G---$ が式 $-(CHR^7-)_2-$ 、 $-N=CR^7-$ 、 $-CR^7=N-$ 、 $-(CHR^7)_3-$ 、 $-CR^7=CR^7-CR^7-$ 、 $-N=CR^7-CR^7-$ または $-CR^7=CR^7-N-$ （式中、R⁷は前記定義に同意義を示す。）で表わされる基である

場合があげられる。かかる場合、 R^1 におけるより好ましい基は、やはりJとその置換基ならびにKおよびLの態様等によって異なり、特に限定されないが、例えば水素原子、 C_{1-6} アルキル基（例えばメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*iso*-プロピル基、1-エチル-*n*-プロピル基等）、 C_{3-8} シクロアルキル基（例えばシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基等）、アリール基（例えばフェニル基等）、ヘテロアリール基（例えばピリジル基、ピリミジル基、ピリダジル基、ピラジル基、チエニル基、フリル基、イミダゾリル基、チアゾリル基等）等があげられる。

Jの定義における「ハロゲン原子」、「 C_{1-6} アルキル基」および「置換されていてもよいアリール基」とは、前記A群、A、BまたはDの定義において記載した「ハロゲン原子」、「 C_{1-6} アルキル基」および「置換されていてもよいアリール基」の意義にそれぞれ同意義を示す。

Jの定義における「 C_{1-6} アルキルアミノスルホニル基」とは、「 C_{1-6} アルキル基で置換されたアミノ基」で置換されたスルホニル基を示し、好ましい例としては、メチルアミノスルホニル基、エチルアミノスルホニル基、*n*-プロピルアミノスルホニル基、*iso*-プロピルアミノスルホニル基、*n*-ブチルアミノスルホニル基、*tert*-ブチルアミノスルホニル基等があげられる。

Jにおける好ましい基としては、例えば、それぞれ置換されていてもよい（1）アリール基および（2）飽和もしくは不飽和のヘテロ環から選ばれるいずれか1個の基で置換された炭素原子または窒素原子があげられる。前記「アリール基」とは、前記定義における「アリール基」に同意義を示し、一方、「飽和もしくは不飽和のヘテロ環」とは、具体的に「5ないし14員非芳香族複素環」または「5ないし14員芳香族複素環」を示す。

前記「5ないし14員非芳香族複素環」における好ましい環としては、例えばピロリジン、ピロリン、ピペリジン、ピペラジン、イミダゾリン、ピラゾリジン、イミダゾリジン、モルフォリン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、アジリジン、オキシラン、オキサチオラン、ピリドン環等の5ないし14員の複素環；フタルイミド環、スクシンイミド環等の不飽和縮合環等があげられる。

「5ないし14員芳香族複素環」とは、前記「ヘテロアリール基」にかかげた基に対

応する環を示し、好ましくは、ピロール、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、ピラゾール、イミダゾール、インドール、イソインドール、インドリジン、プリン、インダゾール、キノリン、イソキノリン、キノリジン、フタラジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、プテリジン、イミダゾトリアジン、ピラジノピリダジン、アクリジン、フェナントリジン、カルバゾール、カルバゾリン、ペリミジン、フェナントロリン、フェナシン、チオフエン、ベンゾチオフエン、フラン、ピラン、シクロペンタピラン、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、チアゾール、イソチアゾール、ベンズチアゾール、ベンズチアジアゾール、フェノチアジン、イソキサゾール、フラザン、フェノキサジン、ピラゾロオキサゾール、イミダゾチアゾール、チエノフラン、フロピロール、ピリドオキサジン、3-ベンゾ[b]フラン環等である。

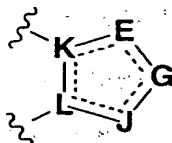
Jがそれぞれ置換されていてもよい(1)アリール基および(2)飽和もしくは不飽和のヘテロ環から選ばれるいずれか1個の基で置換された炭素原子または窒素原子である場合における当該「アリール基」または「ヘテロ環」の好ましい例をあげると、例えばそれぞれ置換されていてもよいフェニル基、ナフチル基や、それぞれ置換されていてもよいピロリジン、ピロリン、ピペリジン、ピペラジン、イミダゾリジ、モルホリン、テトラヒドロフラン、ピリドン、ピロール、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、ピラゾール、イミダゾール、インドール、イソインドール、チオフエン、ベンゾチオフエン、フラン、チアゾール、イソチアゾール、ベンズチアゾール、ベンズチアジアゾール環等があげられ、より好ましい基または環としては、それぞれ置換されていてもよいフェニル基、ピリジン環、チオフエン環、フラン環等があげられ、さらに好ましい環または基としては、それぞれ置換されていてもよいフェニル基、ピリジン環があげられる。

また、前記「置換されていてもよいアリール基」または「置換されていてもよい飽和もしくは不飽和のヘテロ環」における当該「置換基」として好ましい基をあげると、例えば、(1)ハロゲン原子(例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子等)、(2)ハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基(例えばメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*iso*-プロピル基、トリフルオロメチル基等)、(3) C_{1-6} アルコキシ基(例えばメトキシ基、エトキシ基、*n*-プロポキシ基、*iso*-プロポキシ基等)

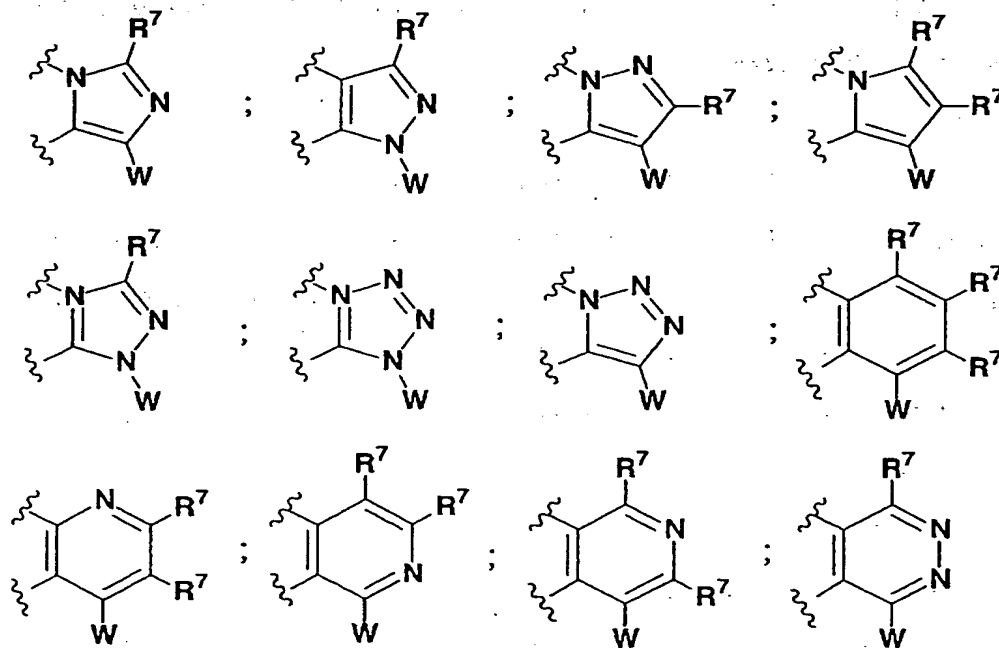
および(4) 1以上の鎖状炭化水素基(C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基および/または C_{2-6} アルキニル基)で置換されていてもよいアミノ基(例えばメチルアミノ基、エチルアミノ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、メチルエチルアミノ基等)、等から選ばれる1以上の同種または異種の基があげられる。

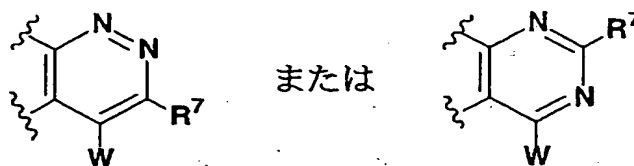
KおよびLにおける好ましい態様は、KおよびLが窒素原子である場合を除き特に限定されず、KおよびLが炭素原子である場合、Kが炭素原子で且つLが窒素原子である場合、Kが窒素原子で且つLが炭素原子である場合、いずれの場合であってもよい。最も好ましくはKが窒素原子で、且つLが炭素原子である場合、または、KおよびLが炭素原子である場合である。

前記式(I)中、K、E、G、JおよびLで構成される式



で表わされる環は、飽和もしくは不飽和な5または6員環を示し、当該環は、炭化水素環であってもよく、窒素原子を含有する複素環であってもよい。当該環における最も好ましい態様としては、式





〔式中、 R^7 は前記定義に同意義を示す；Wは（1）水素原子、（ii）アミノ基、（iii）シアノ基、（iv）ハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、（v） C_{1-6} アルキルアミノスルホニル基、（vi）置換されていてもよいアリール基および（vii）置換されていてもよい飽和もしくは不飽和のヘテロ環からなる群から選ばれるいずれか1個の基を示す。〕で表わされる環があげられる。かかる場合における好ましい R^7 の例は、前記定義において R^7 に関し記載した通りである。また、好ましいWの例としては、置換されていてもよいアリール基または飽和もしくは不飽和のヘテロ環があげられ、当該基または環における好ましい例は、前記定義においてJの置換基に関し記載した通りである。ただし、上記において、Kが窒素原子で、Lが炭素原子で、AおよびBがそれぞれ式 $-(CR^1R^2)_m-$ （式中、 R^1 および R^2 が共に水素原子を示す；mは1を示す。）で表わされる基で、且つJが（i）アミノ基、（ii）シアノ基、（iii）窒素原子が直鎖もしくは分枝の C_{1-6} アルキル基で置換されたアミノスルホニル基および（iv）1H-テトラゾリール-5-イル基から選ばれるいずれかの基で置換された炭素原子である場合は除かれる。

[Mの意義]

前記式（I）において、Mは（1）水素原子、（2）ハロゲン原子、（3）シアノ基、（4）前記A群にかかげられたいずれか1以上の基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、（5）式 $-NR^{11}R^{12}-$ （式中、 R^{11} および R^{12} は同一または相異なって（i）水素原子、（ii）下記A群にかかげられたいずれかの基、（iii）下記A群にかかげられたいずれか1以上の基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、（iv） C_{1-4} アルキルアシル基、（v）置換されていてもよいアリール C_{1-4} アルキル基、（vi）置換されていてもよいヘテロアリール C_{1-4} アルキル基、（vii）置換されていてもよいアリール基または（viii）置換されていてもよいヘテロアリール基を示す。）、（6） $-OR^{11}$ （式中、 R^{11} は水素原子、前記A群にかかげられたいずれか1以上の基で

置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、 C_{1-4} アルキルアシル基、置換されていてもよいアリール C_{1-4} アルキル基、置換されていてもよいヘテロアリール C_{1-4} アルキル基、置換されていてもよいアリール基または置換されていてもよいヘテロアリール基を示す。)、(7) $-S(O)_qR^{1,2}$ (式中、 $R^{1,2}$ は C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよいアリール C_{1-4} アルキル基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいヘテロアリール C_{1-4} アルキル基または置換されていてもよいヘテロアリール基を示す； q は0、1または2の整数を示す。)で表わされる基、(8) 置換されていてもよい C_{2-10} アルケニル基、(9) 置換されていてもよい C_{2-10} アルキニル基、(10) 下記A群にかかげられたいずれか1以上の基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、(11) 下記A群にかかげられたいずれか1以上の基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ基、(12) 置換されていてもよいアリール基または(13) 置換されていてもよいヘテロアリール基を示す。

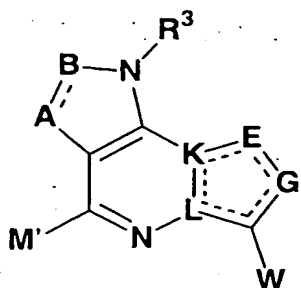
Mの定義における「ハロゲン原子」、「 C_{1-6} アルキル基」、「 C_{1-4} アルキルアシル基」、「置換されていてもよいアリール C_{1-4} アルキル基」、「置換されていてもよいヘテロアリール C_{1-4} アルキル基」、「置換されていてもよいアリール基」、「置換されていてもよいヘテロアリール基」、「 C_{2-10} アルケニル基」、「 C_{2-10} アルキニル基」および「 C_{1-6} アルコキシ基」とは、前記A群、A、BまたはDの定義において記載した「ハロゲン原子」、「 C_{1-6} アルキル基」、「 C_{1-4} アルキルアシル基」、「置換されていてもよいアリール C_{1-4} アルキル基」、「置換されていてもよいヘテロアリール C_{1-4} アルキル基」、「置換されていてもよいアリール基」、「置換されていてもよいヘテロアリール基」、「 C_{2-10} アルケニル基」、「 C_{2-10} アルキニル基」および「 C_{1-6} アルコキシ基」の意義にそれぞれ同意義を示す。

Mの定義における「 C_{1-6} アルキルチオ基」における好ましい基としては、例えばメチルチオ基、エチルチオ基、 n -プロピルチオ基、*i*s*o*-プロピルチオ基、 n -ブチルチオ基、*i*s*o*-ブチルチオ基、*sec*-ブチルチオ基、*tert*-ブチルチオ基、 n -ペンチルチオ基、1,1-ジメチルプロピルチオ基、1,2-ジメチルプロピルチオ基、2,2-ジメチルプロピルチオ基、1-エチルプロピルチオ基、2-エチルプロピルチオ基、 n -ヘキシルチオ基、1-メチル-2-エチルプロピルチオ基、1-エチ

ル-2-メチルプロピルチオ基、1, 1, 2-トリメチルプロピルチオ基、1-プロピルプロピルチオ基、1-メチルブチルチオ基、2-メチルブチルチオ基、1, 1-ジメチルブチルチオ基、1, 2-ジメチルブチルチオ基、2, 2-ジメチルブチルチオ基、1, 3-ジメチルブチルチオ基、2, 3-ジメチルブチルチオ基、2-エチルブチルチオ基、2-メチルペンチルチオ基、3-メチルペンチルチオ基等があげられ、より好ましくはメチルチオ基、エチルチオ基、*n*-プロピルチオ基、*iso*-プロピルチオ基、*n*-ブチルチオ基、*iso*-ブチルチオ基、*sec*-ブチルチオ基、*tert*-ブチルチオ基である。

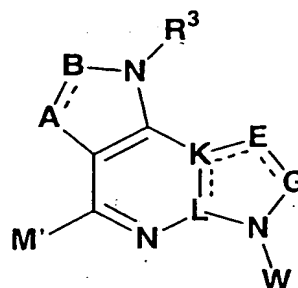
Mにおける好ましい基は特に限定されないが、より好ましい基としては、例えばハロゲン原子（例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子等）、前記A群から選ばれるいずれか1以上の基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、式 $-NR^9R^{10}-$ （式中、R⁹およびR¹⁰は同一または相異なって水素原子、前記A群にかかげられたいずれか1以上の基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、C₁₋₄アルキルアシル基、置換されていてもよいアリールC₁₋₄アルキル基、置換されていてもよいヘテロアリールC₁₋₄アルキル基、置換されていてもよいアリール基または置換されていてもよいヘテロアリール基を意味する。）、置換されていてもよいC₂₋₁₀アルケニル基、置換されていてもよいC₂₋₁₀アルキニル基等があげられる。Mにおけるさらに好ましい基としては、ハロゲン原子（例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子等）、C₁₋₆アルキル基、C₂₋₁₀アルケニル基、C₂₋₁₀アルキニル基等があげられ、最も好ましくはハロゲン原子、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*iso*-プロピル基等である。

本発明にかかる前記式(I)で表わされる化合物の態様は特に限定されず、当業者は、前記定義においてA、B、D、E、G、J、K、LおよびMそれぞれに関し掲げられた基を自由に組合せ、その範囲内でのあらゆる化合物を実施することができる。その中のより好ましい態様をあげると、例えば式



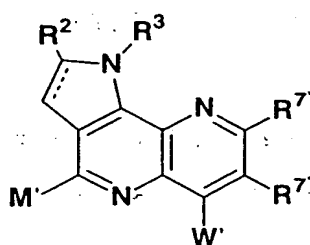
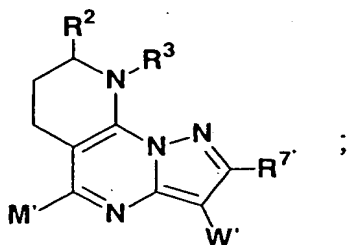
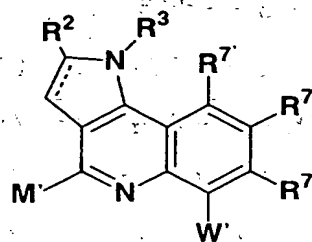
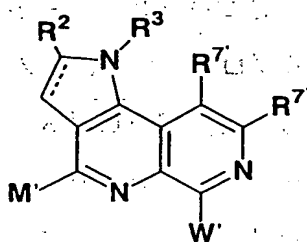
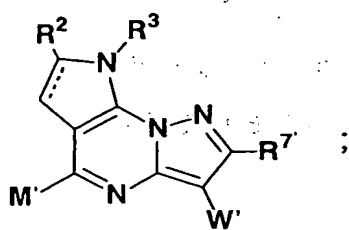
(VIII-1)

または

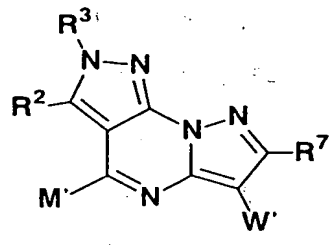


(VIII-2)

〔式中、A、B、K、E、G、J、Lおよび R^3 は前記定義に同意義を示す； M' はハロゲン原子、前記A群から選ばれるいずれか1以上の基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、式 $-NR^9R^{10}-$ （式中、 R^9 および R^{10} は前記定義に同意義を示す。）、置換されていてもよい C_{2-10} アルケニル基または置換されていてもよい C_{2-10} アルキニル基を示す；Wは水素原子、アミノ基、シアノ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルキルアミノスルホニル基、置換されていてもよいアリール基または置換されていてもよい飽和もしくは不飽和のヘテロ環を示す。〕で表わされる化合物もしくはその塩またはそれらの水和物があげられる。さらに好ましい態様としては、例えば式



または



〔式中、 M' 、 R^2 および R^3 は前記定義に同意義を示す； $R^{7'}$ は水素原子または C_{1-6} アルキル基を示す； W' は置換されていてもよいアリール基または置換されていてもよい飽和もしくは不飽和のヘテロ環を示す。〕で表わされる化合物もしくはその塩またはそれらの水和物があげられる。

本発明にかかる化合物における具体的態様として、好適には以下の化合物があげられる。

8-(1-エチルプロピル)-3-メシチル-2, 5-ジメチル-8 H-ピラゾロ [1, 5-a] ピロロ [3, 2-e] ピリミジン;

8-(1-エチルプロピル)-3-メシチル-2, 5-ジメチル-7, 8-ジヒドロ-6 H-ピラゾロ [1, 5-a] ピロロ [3, 2-e] ピリミジン;

3-メシチル-8-[2-メトキシ-1-(メトキシメチル)エチル]-2, 5-ジメチル-7, 8-ジヒドロ-6 H-ピラゾロ [1, 5-a] ピロロ [3, 2-e] ピリミジン;

8-ベンジル-3-メシチル-2, 5-ジメチル-7, 8-ジヒドロ-6 H-ピラゾロ [1, 5-a] ピロロ [3, 2-e] ピリミジン;

3-メシチル-8-[1-(メトキシメチル)プロピル]-2, 5-ジメチル-7, 8-ジヒドロ-6 H-ピラゾロ [1, 5-a] ピロロ [3, 2-e] ピリミジン;

3-メシチル-2, 5-ジメチル-8-(1-プロピルブチル)-7, 8-ジヒドロ-6 H-ピラゾロ [1, 5-a] ピロロ [3, 2-e] ピリミジン;

2-エチル-8-(1-エチルプロピル)-3-メシチル-5-メチル-7, 8-ジヒドロ-6 H-ピラゾロ [1, 5-a] ピロロ [3, 2-e] ピリミジン;

8-(1-エチルプロピル)-2, 5-ジメチル-3-(2, 4, 6-トリメチル-3-ピリジル)-8 H-ピラゾロ [1, 5-a] ピロロ [3, 2-e] ピリミジン;

6-メシチル-2, 4, 7-トリメチル-2 H-ジピラゾロ [1, 5-a : 4, 3-e] ピリミジン;

9-(シクロプロピルメチル)-8-エチル-3-メシチル-2, 5-ジメチル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピリド [3, 2-e] ピリミジン;

2-(6-メシチル-4-メチル-1 H-ピロロ [3, 2-c] キノリン-1-イル) ブチル メチル エーテル;

1-(1-エチルプロピル)-6-メシチル-4-メチル-1 H-ピロロ [3, 2-c] [1, 7] ナフチリジンおよび

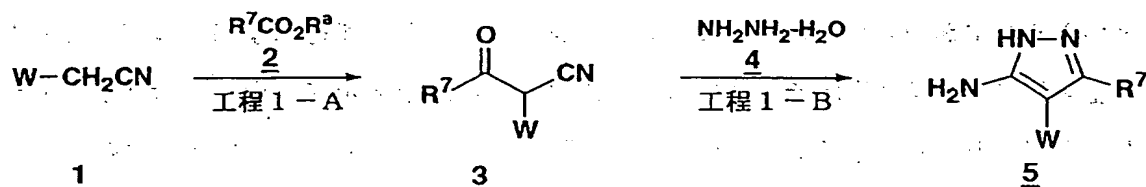
2-(6-メシチル-4-メチル-1*H*-ピロロ[3,2-*c*][1,5]ナフチリジン-1-イル)ブチルメチルエーテル。

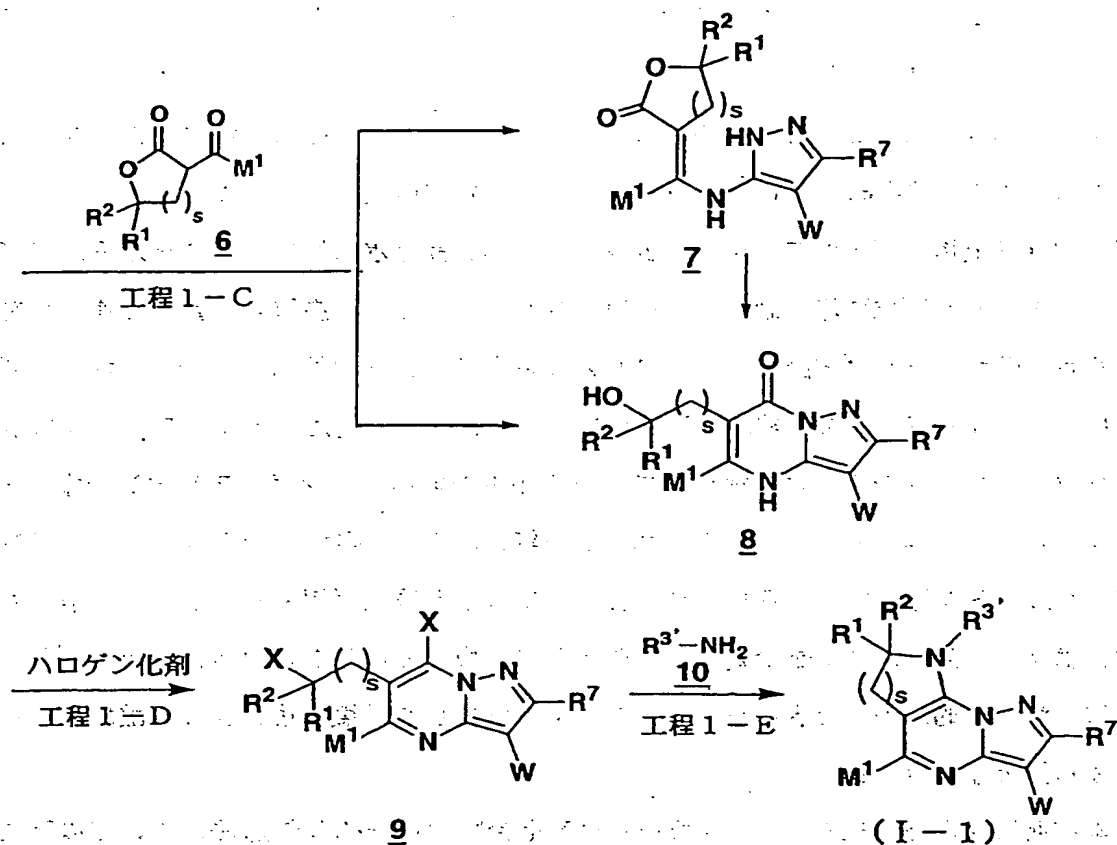
本願明細書における「薬理的に許容される塩」とは、本発明にかかる化合物と塩を形成し、且つ薬理的に許容されるものであれば特に限定されないが、好ましくはハロゲン化水素酸塩（例えばフッ化水素酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩等）、無機酸塩（例えば硫酸塩、硝酸塩、過塩素酸塩、リン酸塩、炭酸塩、重炭酸塩等）有機カルボン酸塩（例えば酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、シュウ酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、フマル酸塩、クエン酸塩等）、有機スルホン酸塩（例えばメタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、カンファースルホン酸塩等）、アミノ酸塩（例えばアスパラギン酸塩、グルタミン酸塩等）、四級アミン塩、アルカリ金属塩（例えばナトリウム塩、カリウム塩等）、アルカリ土類金属塩（マグネシウム塩、カルシウム塩等）等があげられ、当該「薬理的に許容できる塩」として、より好ましくは塩酸塩、シュウ酸塩、トリフルオロ酢酸塩、等である。

本発明にかかる前記式(I)で表わされる化合物の代表的な製造法について以下に示す。

[1] 本発明にかかる前記式(I)で表わされる化合物において、Dが窒素原子である化合物(I-1)は、式

製造方法1





〔式中、R¹、R² および R⁷ は前記定義に同意義を示す；R^{3'} は水素原子、前記 A 群にかかげられたいずれか 1 以上の基で置換されていてもよい C₁₋₁₀ アルキル基、前記 A 群にかかげられたいずれか 1 以上の基で置換されていてもよい C₂₋₁₀ アルケニル基、前記 A 群にかかげられたいずれか 1 以上の基で置換されていてもよい C₂₋₁₀ アルキニル基または置換されていてもよいベンゼン環が縮合していてもよく且つさらに C₁₋₄ アルキル基で置換されていてもよい C₃₋₈ シクロアルキル基を示す；R^a は C₁₋₆ アルキル基を示す；X は塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を示す；W は水素原子、アミノ基、シアノ基、C₁₋₆ アルキル基、C₁₋₆ アルキルアミノスルホニル基、置換されていてもよいアリール基または置換されていてもよい飽和もしくは不飽和のヘテロ環を示す；M¹ は前記 A 群にかかげられたいずれか 1 以上の基で置換されていてもよい C₁₋₆ アルキル基、置換されていてもよいアリール基または置換されていてもよいヘテロアリール基を示す；s は 1 乃至 4 の整数を示す。〕に示す工程 1-A ないし E を経由して製造することができる。

化合物 (3) は、アセトニトリル体 (1) を、塩基存在下ならびに溶媒中において、化合物 (2) と -78 ないし 200°C で反応させて得られる (工程 1-A)。使用する塩基は、出発原料、使用する溶媒等により異なり、また反応を阻害しない限りにおいて特に限定されないが、好適にはトリエチルアミン、ジイソプロピルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン等のアミン類；炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩類；ナトリウムメトキシサイド、ナトリウムエトキシサイド、カリウム *tert*-ブトキシサイド等のアルコラート類；ナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド等の金属アミド類；水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化カルシウム等の金属ハイドライド類等である。使用する溶媒は、出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適にはメタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、エチレングリコール等のアルコール類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン等のエーテル類；ベンゼン、トルエン等の炭化水素類；N, N-ジメチルホルムアミド等のアミド類；アセトニトリル、水、またはこれらの混合溶媒等である。

アミノピラゾール誘導体 (5) は、化合物 (3) とヒドラジン水和物 (4) を、酸存在下または非存在下ならびに溶媒中で 0 ないし 200°C で反応させることにより得られる (工程 1-B)。用いる酸は、使用する原料、試薬、溶媒等により異なり、また反応を阻害しない限りにおいて特に限定されないが、好適には塩酸、臭化水素酸、硫酸等の無機酸類；p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、酢酸、トリフルオロ酢酸等の有機酸類等である。使用する溶媒は、使用する原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はされないが、好適にはメタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、エチレングリコール等のアルコール類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン等のエーテル類；ベンゼン、トルエン等の炭化水素類；N, N-ジメチルホルムアミド等のアミド類；アセトニトリル、水またはこれらの混合溶媒等である。

ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン誘導体 (8) は、アミノピラゾール誘導体 (5) とアシルラクトン誘導体 (6) を酸存在下または非存在下ならびに溶媒中において 0 ない

し200℃で反応させて得られる(工程1-C)。用いる酸は、使用する原料、試薬、溶媒等により異なり、また反応を阻害しない限りにおいて特に限定されないが、好適には塩酸、臭化水素酸、硫酸等の無機酸類；p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、酢酸、トリフルオロ酢酸等の有機酸類である。使用する溶媒は、使用する原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はされないが、好適にはメタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、エチレングリコール等のアルコール類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類；ベンゼン、トルエン、キシレン等の炭化水素類；N,N-ジメチルホルムアミド等のアミド類；アセトニトリル、水またはこれらの混合溶媒等である。なお、本反応途中にピラゾロアミノメチレンラクトン体(7)が析出する場合もあるが、単離し再度溶媒中で加熱することにより(8)が得られる。

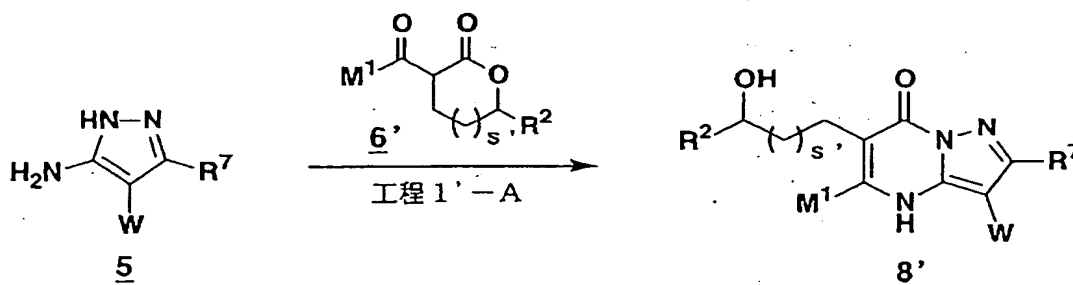
ジハロゲン化合物(9)は、化合物(8)とハロゲン化剤を、塩基存在下または非存在下に、四級塩存在下または非存在下に、ならびに、溶媒中または無溶媒下において-80ないし250℃で反応させることにより、一段階または二段階の反応で得られる(工程1-D)。使用するハロゲン化剤、塩基および四級塩は、使用する原料、試薬、溶媒等によりことなるが、ハロゲン化剤における好ましい例としては、塩化チオニル、オキシ塩化リン、三塩化リン、五塩化リン、オキシ臭化リン、三臭化リン、五臭化リン、オキザリルクロライド等があげられ、塩基における好ましい例としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、ジメチルアニリン、ジエチルアニリン等のアミン類があげられ、また、四級塩における好ましい例としては、テトラエチルアンモニウムクロライド、テトラエチルアンモニウムブロマイド、トリエチルメチルアンモニウムクロライド、トリエチルメチルアンモニウムブロマイド等があげられる。使用する溶媒は、使用する原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はされないが、好適にはジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の炭化水素類またはこれらの混合物である。

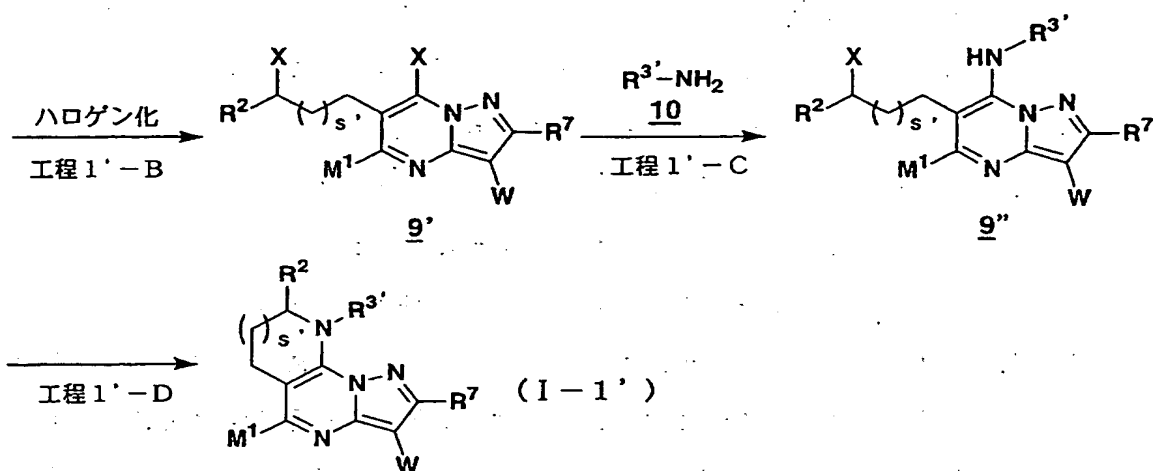
本発明にかかるピラゾロ[1,5-a]ピロロ[3,2-e]ピリミジン化合物(I

－１）は、溶媒中または無溶媒下にて、ジハロゲノ化合物（９）にアミン誘導体（１０）を付加させて得られる（工程１－Ｅ）。溶媒中にて行う場合、かかる溶媒は、使用する原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はされないが、好適にはメタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、エチレングリコール等のアルコール類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、１，２－ジメトキシエタン等のエーテル類；ベンゼン、トルエン、キシレン等の炭化水素類；Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド等のアミド類；アセトニトリル等のアルキルニトリル類；メチルエチルケトン等のケトン類；それらの混合溶媒等である。本反応は、塩基存在下または非存在下にて行われ、塩基を使用する場合、かかる塩基は、使用する原料や他の試薬等により異なり、特に限定されないが、好適にはトリエチルアミン、ジイソプロピルアミン、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン等のアミン類；炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩類；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム *tert*-ブトキシド等のアルコラード類；ナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド等の金属アミド類；水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化カルシウム等の金属ハイドライド類等があげられる。また、反応試薬であるアミン（１０）を過剰に用いることにより塩基として使用することもできる。反応温度は、通常、－８０ないし２５０℃である。

前記製造方法１に関連し、前記式（Ｉ）中、Ａ、ＢおよびＤで構成される環が６または７員環である場合の化合物は以下の如く製造できる。

製造方法１’



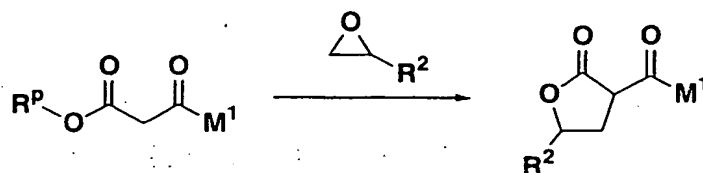


化合物 (9'') は、不活性溶媒中または無溶媒にて、ジハロゲノ化合物 (9') にアミン誘導体 (10) を付加させて得られる (工程 1'-C)。使用する不活性溶媒は、使用する原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はされないが、好適にはキシレン、トルエン、ベンゼン、テトラヒドロフラン、N-メチルピロリドン、N, N-ジメチルホルムアミド、1, 4-ジオキサン、ジメトキシエタン、エタノール、アセトニトリル等である。また、原料であるアミン (10) を溶媒として用いることもできる。反応温度は、通常、室温ないし溶媒の沸点である。

本発明にかかるピラゾロ [1, 5-a] ピロロ [3, 2-e] ペリミジン化合物 (I-1') は、工程 1'-C において製造した化合物 (9'') を分子内で環化させることにより得られる (工程 1'-D)。使用する反応溶媒は、使用する原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はされないが、好適にはテトラヒドロフラン、N-メチルピロリドン、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルフォキシド、1, 4-ジオキサン、ジメトキシエタン、エタノール、アセトニトリル等である。本反応は、塩基 (例えばトリエチルアミン、ピリジン、炭酸カリウム等) を加えて行うことが好ましく、より良好な結果がえられる。また、反応系に、触媒としてヨウ化ナトリウムを加えることも好ましい方法である。反応温度は、通常、室温ないし溶媒の沸点である。

なお、前記工程 1-C において使用するラクトン (6) は、通常は市販の誘導体を使

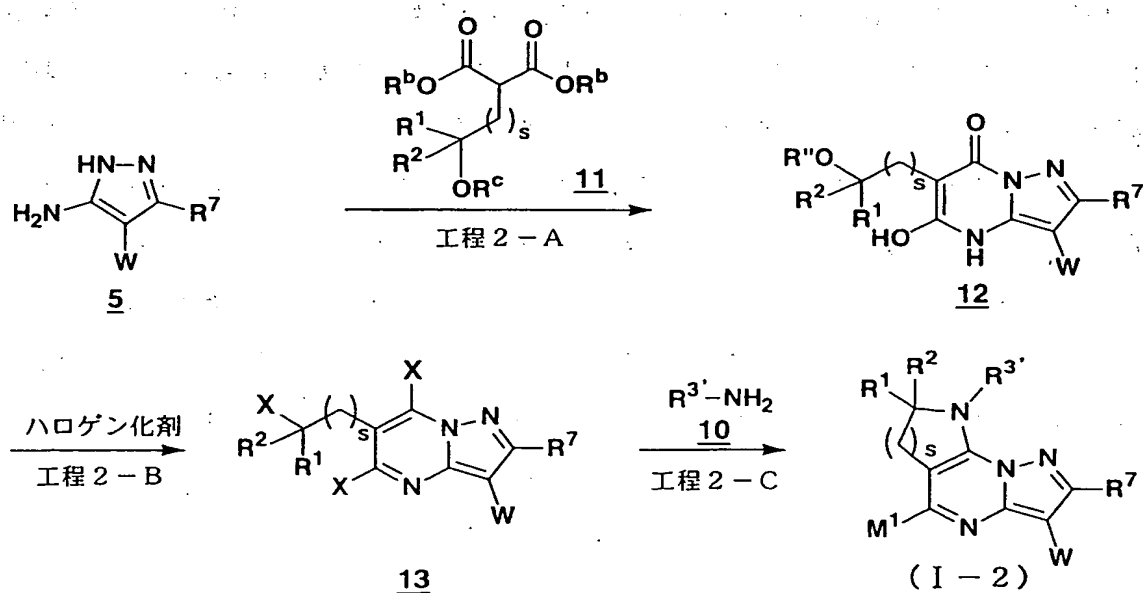
用することが可能であるが、(6)の R^1 、 R^2 に該当する部分に置換基を誘導する場合は、以下に示す如き当業者において容易な方法で製造することもできる。



当該反応は、通常、塩基存在下または非存在下ならびに不活性溶媒中で行われる。使用する不活性溶媒は、使用する原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はされないが、好適にはキシレン、トルエン、ベンゼン、テトラヒドロフラン、N-メチルピロリドン、N, N-ジメチルホルムアミド、1, 4-ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン、メタノール、アセトニトリル等である。使用する塩基は、出発原料、試薬、溶媒等により異なり、特に限定されないが、好適には水素化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムt-ブトキシド、リチウムジイソプロピルアミド、ブチルリチウム等である。反応温度は、通常、室温ないし溶媒の沸点である。

本発明にかかる化合物は、前記アミノピラゾール誘導体(5)を出発原料にして製造方法1と別の方法、即ち、式

製造方法2



〔式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^7 、 W 、 M^1 、 X および s は前記定義に同意義を示す； R^b および R^c は同一または相異なる C_{1-6} アルキル基を示す。〕で表わされる方法で製造することができる。

まず、中間体であるピラゾロ〔1, 5- a 〕ピリミジン誘導体(12)は、化合物(5)を、酸存在下または非存在下、不活性溶媒中において、化合物(11)と0ないし200℃で反応させて製造する(工程2-A)。用いる酸は、使用する原料、他の試薬、溶媒等により異なり特に限定されないが、好適には塩酸、臭化水素酸、硫酸等の無機酸や、 p -トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、酢酸、トリフルオロ酢酸等の有機酸類である。使用する不活性溶媒における好ましい例としては、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、エチレングリコール等のアルコール類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン等のエーテル類；ベンゼン、トルエン、キシレン等の炭化水素類； N , N -ジメチルホルムアミド等のアミド類；アセトニトリル、水またはこれらの混合溶媒等があげられる。

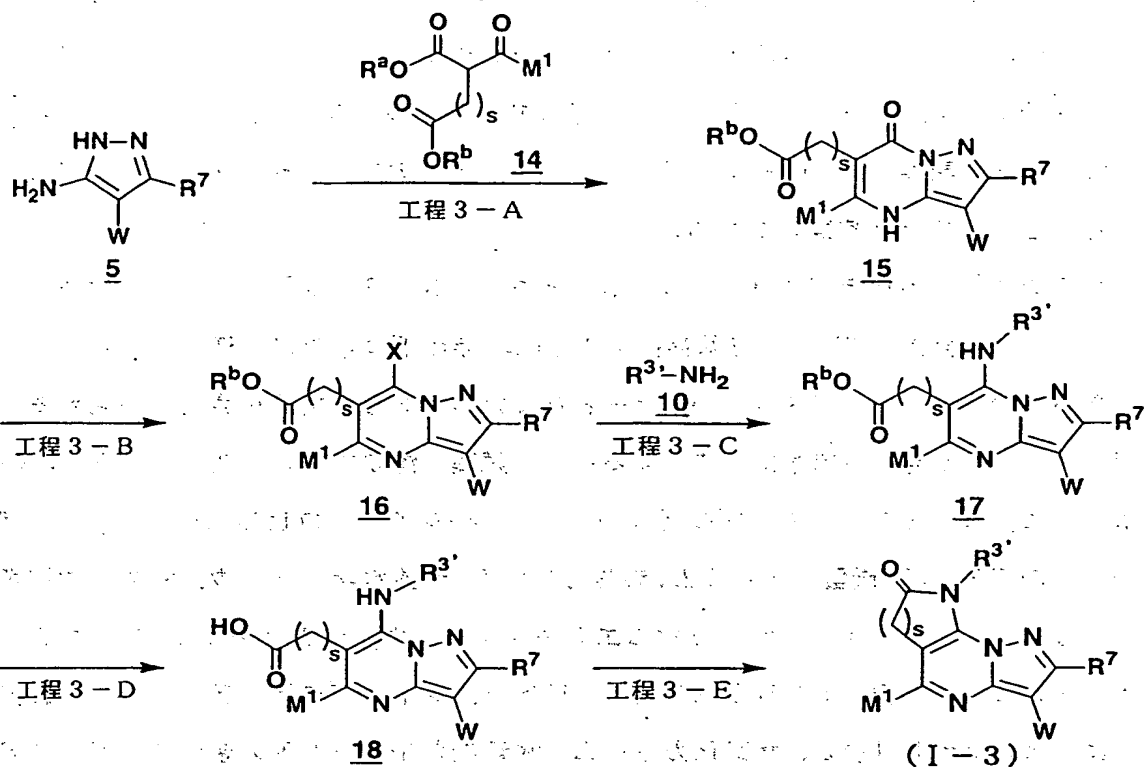
化合物(13)は、化合物(12)を、塩基存在下または非存在下、そして四級塩存在下または非存在下、さらに不活性溶媒中または非存在下にてハロゲン化試薬と-80ないし250℃で反応させ、得られる(工程2-B)。使用するハロゲン化剤、塩基および四級塩は、使用する原料、試薬、溶媒等によりことなるが、ハロゲン化剤における好ましい例としては、塩化チオニル、オキシ塩化リン、三塩化リン、五塩化リン、オキシ臭化リン、三臭化リン、五臭化リン、オキザリルクロライド等があげられ、塩基における好ましい例としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルアミン、 N , N -ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、ジメチルアニリン、ジエチルアニリン等のアミン類；炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩類；ナトリウムメトキサイド、ナトリウムエトキサイド、カリウム *tert*-ブトキサイド等のアルコラート類；ナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド等の金属アミド類；水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化カルシウム等の金属ハイドライド類等があげられ、また、四級塩における好ましい例としては、テトラエチルアンモニウムクロライド、テトラエチルアンモニウムブロマイド、トリエチルメチルアンモニウムクロライド、トリエチルメチルアンモニウムブロマイド等があげられる。使用する不活性溶媒は、使用する

原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はされないが、好適にはメタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、エチレングリコール等のアルコール類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン等のエーテル類；ベンゼン、トルエン、キシレン等の炭化水素類；N, N-ジメチルホルムアミド等のアミド類；アセトニトリル、水またはこれらの混合溶媒等である。

本発明にかかるピラゾロ [1, 5-a] ピロロ [3, 2-e] ピリミジン誘導体 (I-2) は、化合物 (13) を、塩基存在下または非存在下ならびに不活性溶媒中または非存在下において、一級アミン (10) と -80 ないし 250℃ で反応させて得られる (工程 2-C)。使用する塩基は、使用する原料、試薬、溶媒等によりことなるが、好適にはトリエチルアミン、ジイソプロピルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン等のアミン類；炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩類；ナトリウムメトキサイド、ナトリウムエトキサイド、カリウム *tert*-ブトキサイド等のアルコラート類；ナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド等の金属アミド類；水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化カルシウム等の金属ハイドライド類等である。反応試薬であるアミン (10) も、本反応において塩基として作用させることができる。使用する不活性溶媒は、使用する原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はされないが、好適にはメタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、エチレングリコール等のアルコール類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン等のエーテル類；ベンゼン、トルエン、キシレン等の炭化水素類；N, N-ジメチルホルムアミド等のアミド類；アセトニトリル等のアルキルニトリル類；メチルエチルケトン等のケトン類；水またはこれらの混合溶媒等である。

本発明にかかる前記式 (I) で表わされる化合物において、D が窒素原子であり、且つ A または B が式 —CO— で表わされる基である化合物は、式

製造方法 3



〔式中、 R^a 、 R^b 、 M^1 、 R^7 、 W 、 X および s は前記定義に同意義を示す。〕で示される方法により得られる。

ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン誘導体(15)は、化合物(5)を、塩基存在下または非存在下ならびに溶媒中または無溶媒中において、化合物(14)と-80ないし300℃で反応させて得られる(工程3-A)。使用する塩基は、出発原料、試薬、溶媒等により異なり、特に限定されないが、好適にはトリエチルアミン、ジイソプロピルアミン、*N,N*-ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン等のアミン類；水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩類；ナトリウムメトキサイド、ナトリウムエトキサイド、カリウム*tert*-ブトキサイド等のアルコラート類；ナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド等の金属アミド類；水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化カルシウム等の金属ハイドライド類；メチルマグネシウムブロマイド、エチルマグネシウムブロマイド等の有機マグネシウム化合物；ブチルリチウム、メチルリ

チウム等の有機リチウム化合物等である。使用する不活性溶媒は、使用する原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はされないが、好適にはメタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、エチレングリコール等のアルコール類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン、ジフェニルエーテル等のエーテル類；ベンゼン、トルエン、キシレン等の炭化水素類；N, N-ジメチルホルムアミド、1-メチル-2-ピロリジノン等のアミド類；アセトニトリル等のアルキルニトリル類；メチルエチルケトン等のケトン類；水またはこれらの混合溶媒等である。

中間体(16)は、化合物(15)を、塩基存在下または非存在下および四級塩存在下または非存在下ならびに溶媒中または無溶媒中において、ハロゲン化試薬と-80ないし250℃で反応させて得られる(工程3-B)。使用するハロゲン化剤、塩基および四級塩は、出発原料、試薬、溶媒等により異なり、特に限定されないが、ハロゲン化剤における好ましい例としては塩化チオニル、オキシ塩化リン、三塩化リン、五塩化リン、オキシ臭化リン、三臭化リン、五臭化リン、オキザリルクロライド等があげられ、塩基における好ましい例としてはトリエチルアミン、ジイソプロピルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、ジメチルアニリン、ジエチルアニリン等のアミン類；炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩類；ナトリウムメトキシサイド、ナトリウムエトキシサイド、カリウムtert-ブトキシサイド等のアルコラート類；ナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド等の金属アミド類；水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化カルシウム等の金属ハイドライド類等があげられ、四級塩における好ましい例としてはテトラエチルアンモニウムクロライド、テトラエチルアンモニウムブロマイド、トリエチルメチルアンモニウムクロライド、トリエチルメチルアンモニウムブロマイド等があげられる。使用する不活性溶媒は、使用する原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はされないが、好適にはメタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、エチレングリコール等のアルコール類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン等のエーテル類；ベンゼン、トルエン、キシレン等の炭化水素類；N, N-ジメチルホルムアミド等のアミド類；アセトニトリル、水または

それらの混合溶媒等である。

アミノピリミジン誘導体 (17) は、化合物 (16) を、塩基存在下または非存在下および溶媒中または無溶媒中において、一級アミン (10) と -8.0 ないし 25.0°C で反応させて得られる (工程 3-C)。使用する塩基は、出発原料、試薬、溶媒等により異なり特に限定されないが、好適にはトリエチルアミン、ジイソプロピルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン等のアミン類；炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩類；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム *tert*-ブトキシド等のアルコラート類；ナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド等の金属アミド類；水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化カルシウム等の金属ハイドライド類等である。また、反応試薬であるアミン (10) を当該塩基として作用させることもできる。使用する溶媒は、使用する原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はされないが、好適にはメタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、エチレングリコール等のアルコール類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン等のエーテル類；ベンゼン、トルエン、キシレン等の炭化水素類；N, N-ジメチルホルムアミド等のアミド類；アセトニトリル等のアルキルニトリル類；メチルエチルケトン等のケトン類；水またはそれらの混合溶媒等である。

カルボン酸体 (18) は、エステル体 (17) を、酸または塩基存在下ならびに溶媒中で、 0 ないし 20.0°C で加水分解し得られる (工程 3-D)。使用する酸は、出発原料、試薬、溶媒等により異なり、特に限定されないが、好適には塩酸、臭化水素酸、硫酸等の無機酸；p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、酢酸、トリフルオロ酢酸等の有機酸類である。使用する塩基も特に限定はされないが、好適には炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩類；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム *tert*-ブトキシド等のアルコラート類；ナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド等の金属アミド類等である。使用する溶媒は、使用する原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はされないが、好適にはメタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、エチレングリコール等のアルコール類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフ

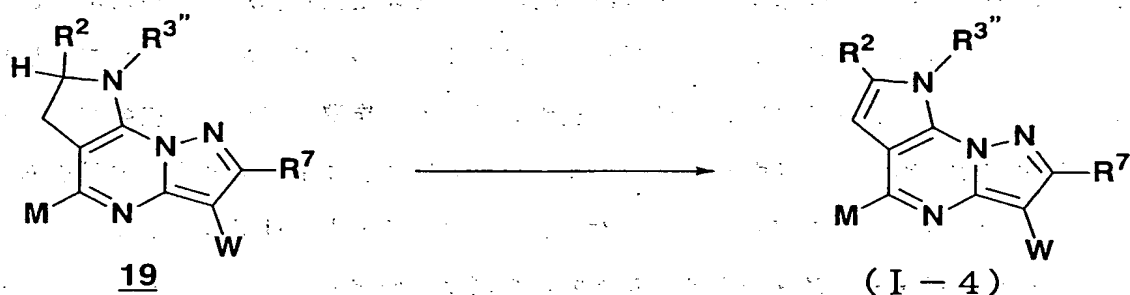
ラン、ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン等のエーテル類；ベンゼン、トルエン等の炭化水素類；N, N-ジメチルホルムアミド等のアミド類；アセトニトリル、水またはそれらの混合溶媒等である。

本発明にかかる化合物(I-3)は、カルボン酸体(18)を縮合剤存在下または非存在下ならびに塩基存在下または非存在下において、溶媒中または無溶媒で、-80ないし250℃で常圧または加圧下反応させて得られる。用いる縮合剤は、出発原料、試薬、溶媒等により異なり、特に限定されないが、好適にはジシクロヘキシルカルボジイミド、N-エチル-N'-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、カルボニルジイミダゾール、2-エトキシ-1-エトキシカルボニル-1, 2-ジヒドロキノリンや、トリフェニルホスフィンと四塩化炭素の組み合わせたもの、クロロリン酸ジエチル等もあげられる。使用する塩基は、出発原料、試薬、溶媒等により異なり、特に限定されないが、好適にはトリエチルアミン、ジイソプロピルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン等のアミン類；炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩類；ナトリウムメトキサイド、ナトリウムエトキサイド、カリウムtert-ブトキサイド等のアルコラート類；ナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド等の金属アミド類等である。使用する溶媒は、使用する原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はされないが、好適にはメタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、エチレングリコール等のアルコール類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン等のエーテル類；ベンゼン、トルエン、キシレン等の炭化水素類；N, N-ジメチルホルムアミド等のアミド類；アセトニトリル、水またはこれらの混合溶媒等である。

本発明にかかる前記式(I)で表わされる化合物において、部分構造 $-A-B-D-$ が式 $-CH=C(R^2)-N(R^{3''})-$ [式中、 $R^{3''}$ は水素原子、式 $-C(OR^{10})$ (式中、 R^{10} は C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよいアリール C_{1-4} アルキル基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいヘテロアリール C_{1-4} アルキル基または置換されていてもよいヘテロアリール基を示す。)、 $-S(O)_pR^{11}$ (式中、 R^{11} は C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよいアリール C_{1-4} アル

キル基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいヘテロアリール C_{1-4} アルキル基または置換基を有していてもよいヘテロアリール基を示す； p は0、1または2の整数を示す。）で表わされる基、前記A群にかかげられたいずれか1以上の基で置換されていてもよい C_{1-10} アルキル基、前記A群にかかげられたいずれか1以上の基で置換されていてもよい C_{2-10} アルケニル基、前記A群にかかげられたいずれか1以上の基で置換されていてもよい C_{2-10} アルキニル基または置換されていてもよいベンゼン環が縮合していてもよく且つさらに C_{1-4} アルキル基で置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基を示す。）で表わされる化合物（I-4）は、以下の方法で製造することができる。

製造方法4



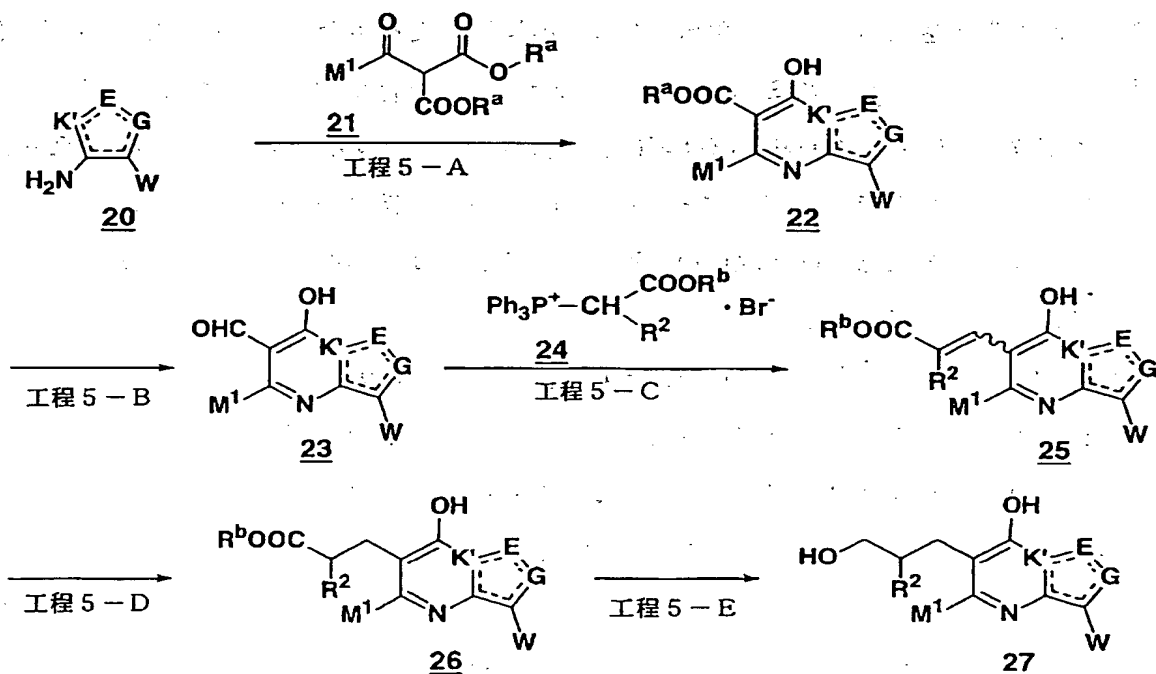
〔式中、 R^2 、 $R^{3''}$ 、 R^7 、 M および W は前記定義に同意義を示す。〕

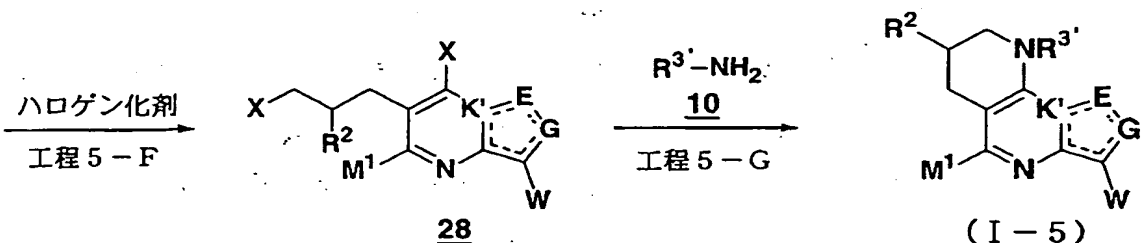
本反応は、通常、塩基存在下または酸化剤存在下ならびに溶媒中または無溶媒で行われる。使用する塩基は、出発原料、試薬、溶媒等により異なり、特に限定されないが、好適にはトリエチルアミン、ジイソプロピルアミン、 N,N -ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン等のアミン類；水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩類；ナトリウムメトキサイド、ナトリウムエトキサイド、カリウム $tert$ -ブトキサイド等のアルコラート類；ナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムビス（トリメチルシリル）アミド等の金属アミド類；水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化カルシウム等の金属ハイドライド類；メチルマグネシウムブロマイド、エチルマグネシウムブロマイド等の有機マグネシウム化合物；ブチルリチウム、メチルリチウム等の有機リチウム化合物等である。使用する酸化剤としては、例えば活性化された二酸化マンガン等の金属試薬や、DDQ

等の有機化合物等が好ましい。使用する溶媒は、使用する原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はされないが、好適にはメタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、エチレングリコール等のアルコール類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン、ジフェニルエーテル等のエーテル類；ベンゼン、トルエン、キシレン等の炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化水素類；N, N-ジメチルホルムアミド、1-メチル-2-ピロリジノン等のアミド類；アセトニトリル等のアルキルニトリル類；アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類；水またはこれらの混合溶媒等である。反応温度は、使用する原料、試薬、溶媒等により異なるが、通常、-80ないし300℃である。

本発明にかかる前記式(I)で表わされる化合物において、部分構造 $-A-B-$ が式 $-CH_2-CH(R^2)-CH_2-$ で表わされ、且つDが置換された窒素原子である化合物は、以下の方法で製造できる。

製造方法5





〔式中、 R^2 、 $R^{3'}$ 、 R^a 、 R^b 、 E 、 G 、 W 、 M^1 および X は前記定義に同意義を示す；
 K' は窒素原子または NH を示す。〕

中間体化合物 (22) は、化合物 (20) と (21) を、酸またはルイス酸の存在下、反応に関与しない溶媒中にて加熱し、得られる (工程 5-A)。本反応は、通常、 p -トルエンスルホン酸、硫酸または塩化水素の存在下ならびにベンゼン、トルエンまたはキシレン中において加熱するか、塩化第二スズ、塩化亜鉛／塩化水素または塩化アルミニウムの存在下ならびにジクロロエタン、クロロホルムまたはジフェニルエーテル等の溶媒中において加熱するか、あるいは、ポリリン酸中において加熱して行われる。

ホルミル化合物 (23) は、カルボン酸化合物 (22) の還元により得られる (工程 5-B)。使用する還元剤は、出発原料、試薬、溶媒等により異なり、特に限定されないが、好適にはジイソブチルアルミニウムヒドライド、水素化ホウ素リチウム等である。使用する溶媒は、使用する原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はされないが、好適にはテトラヒドロフラン、ジクロロメタン等である。反応温度は、通常、 -78°C ないし溶媒の沸点で、好ましくは -78 ないし 20°C である。

化合物 (25) は、化合物 (23) を化合物 (24) とともに塩基存在下にて Horner-Emmons 反応または Wittig-Horner 反応に供し、得られる (工程 5-C)。使用する塩基は、出発原料、試薬、溶媒等により異なり、特に限定されないが、好適には水素化ナトリウム、ナトリウムアルコキサイド、 n -ブチルリチウム、カリウム t -ブトキサイド、リチウムビストリメチルシリルアミド等である。使用する溶媒は、使用する原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はされないが、好適には N,N -ジメチルホルムアミド、 n -ヘキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等である。反応温度は、通常、 -78°C

ないし溶媒の沸点で、好ましくは -78 ないし 20°C である。

化合物(26)は、エン化合物(25)の二重結合を還元して得られる(工程5-D)。用いる還元法としては、例えばPd-C、ラネーニッケル等の金属触媒を用いる水素添加反応が挙げられる。使用する反応溶媒は、使用する原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はされないが、好適にはエタノール、メタノール、テトラヒドロフラン等である。反応温度は、通常、 -78°C ないし溶媒の沸点で、好ましくは 0 ないし 20°C である。

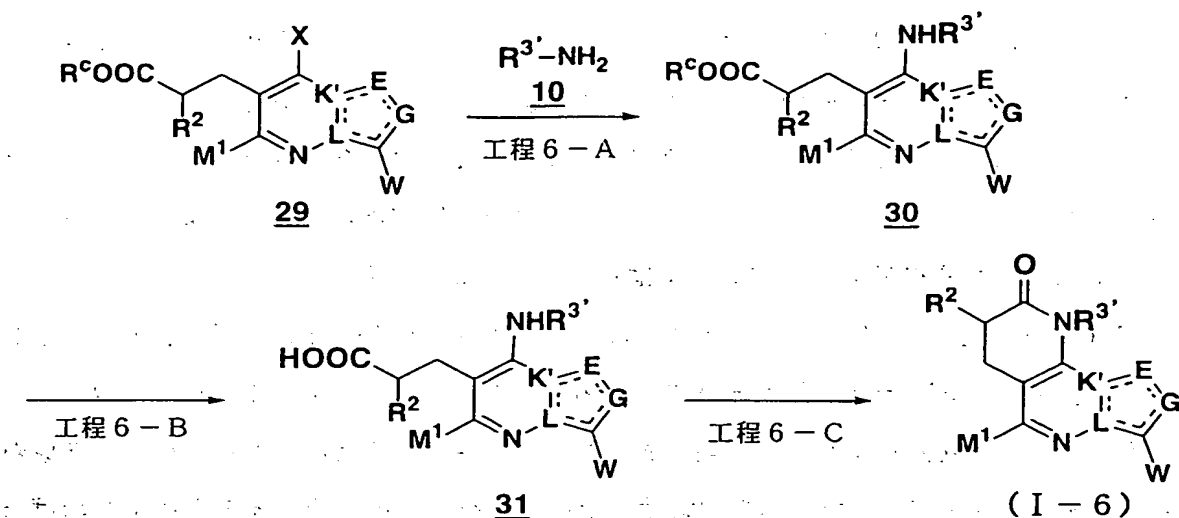
アルコール化合物(27)は、化合物(26)のカルボン酸を還元して得られる(工程5-E)。使用する還元剤における好ましい例としては、ジイソブチルアルミニウムハイドライド、水素化ホウ素リチウム等があげられる。使用する反応溶媒は、使用する原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はされないが、好適にはテトラヒドロフラン、ジクロロメタン等である。反応温度は、通常、 -78°C ないし溶媒の沸点で、好ましくは -78 ないし 20°C である。

ジハロゲノ化合物(28)は、化合物(27)を塩基存在下または非存在下ならびに四級塩存在下または非存在下においてハロゲン化剤と反応させて得られる(工程5-F)。使用するハロゲン化剤および反応溶媒ならびに反応温度は、それぞれ前記製造方法1における工程1-Dに記載の試薬、溶媒、温度と同様のものを用いることができる。

本発明にかかる化合物(I-5)は、ジハロゲノ化合物(28)と一級アミン(10)とを塩基存在下または非存在下ならびに溶媒中または非存在下にて、 -80 ないし 250°C で反応させ、得ることができる(工程5-G)。本反応は、前記工程1-E、1'-Cおよび1'-Dに同様のまたは準じた条件で行うことができる。

本発明にかかる前記式(I)で表わされる化合物において、Aが式 $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{R}^2)-$ で表される基で、Bが式 $-\text{CO}-$ で表わされる基で、Dが式 $-\text{N}(\text{R}^{3'})-$ で表わされる基である化合物は、式

製造方法 6

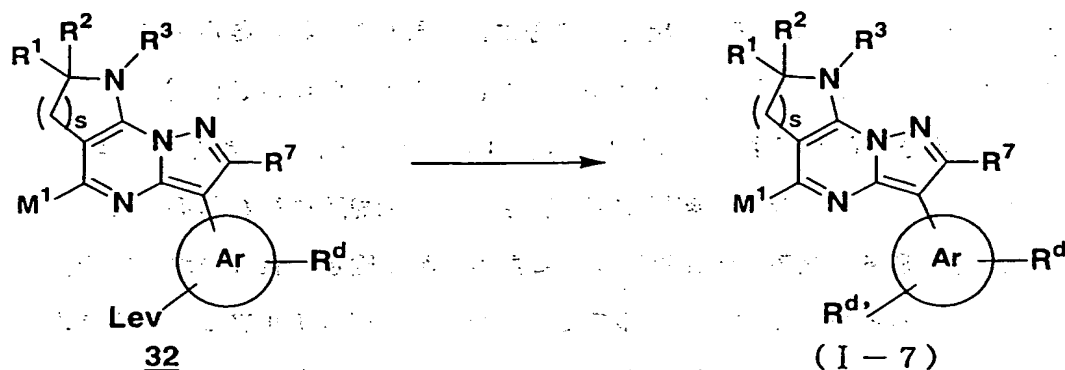


〔式中、 R^2 、 $R^{3'}$ 、 R^c 、 E 、 G 、 W 、 M^1 、 X および K' は前記定義に同意義を示す。〕
で示される方法で製造できる。

即ち、まず、前記製造方法 5 における工程 5-D で得られる化合物 (26) をハロゲン化剤でハロゲン化し、化合物 (29) を製造する。当該 (29) を一級アミン (10) と処理してアミノエステル体 (30) を得る (工程 6-A；前記工程 5-F に記載の反応条件に同じ)。次に、化合物 (30) のエステル部分を加水分解してアミノカルボン酸体 (31) を製造し (工程 6-B；前記工程 3-D に記載の操作に同じ)、最後に、化合物 (31) を前記工程 3-E に記載の操作に準じて処理し、本発明にかかる δ ラクタム体 (I-6) が得られる。

脱離基 (下記式中の記号 $-Lev$ で表わされる基) を有する環 Ar を 3 位に置換基として有する化合物 (32) を原料とすると、本発明にかかる化合物 (I-7) は、例えば式

製造方法 7



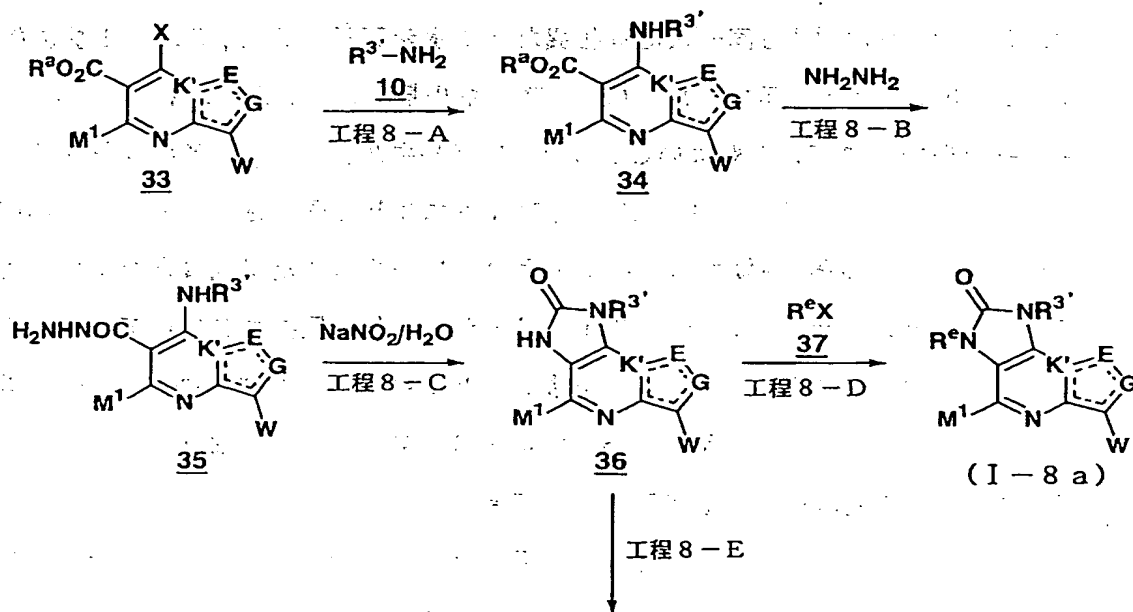
(式中、 M^1 、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^7 は前記定義に同意義を示す；環Arはフェニル基、ナフチル基、ヘテロアリール基等の芳香族基を示す；Levはハロゲン原子またはトリフルオロメタンスルホニル基などの脱離基を示す； R^d および $R^{d'}$ は同一または相異なって水素原子、水酸基、ニトロ基、シアノ基、カルボキシ基、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニル基、式 $-S(O)_p R^{1'2}$ (式中、 $R^{1'2}$ は水素原子、 C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよいアリール C_{1-4} アルキル基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいヘテロアリール C_{1-4} アルキル基または置換されていてもよいヘテロアリール基を示す； p は0、1または2の整数を示す。)、 $-NR^{1'3}R^{1'4}$ (式中、 $R^{1'3}$ および $R^{1'4}$ は同一または相異なって水素原子、 C_{1-6} アルキル基または C_{1-4} アルキルアシル基を示す。)、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-4} アルキル基で置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{1-4} アルコキシ C_{1-6} アルキル基、 C_{2-10} アルケニル基、 C_{2-10} アルキニル基で置換されていてもよい飽和の3ないし8員ヘテロ環、置換されていてもよいアリール基または置換されていてもよいヘテロアリール基を示す； R^d はアルキル基、シアノ基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいアルキニル基、アルコキシカルボニル基、 N -モノ置換カルバモイル基等を示す。)で示される方法により、環Ar上の脱離基 $-Lev$ を所望の置換基 R^d に変換し、製造することができる。

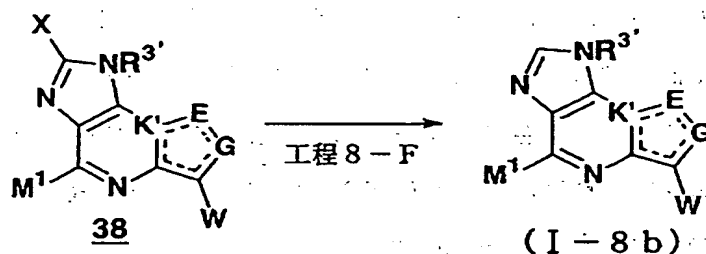
即ち、① 式(32)で表される化合物をシアン化第1銅やシアン化亜鉛等とともに、高沸点の溶媒、例えば N -ピロリジノン、ジメチルスルホキシドまたは N,N -ジメチ

ルホルムアミド中で加熱する。次いで、② パラジウム触媒を用いる酸化的付加-還元脱離反応に供して、脱離基 Lev を R^d に変換する。かかる変換反応において、使用するパラジウム触媒は、出発原料等により異なり、特に限定されないが、好ましくは $Pd(PPh_3)_4$ 、 $Pd_2(dba)_3 + L$ 、 $Pd(OCOCH_3)_2 + L$ 、 $PdCl_2 \cdot L_2$ 等である（前記式中、 L は PPh_3 、 $dppf$ 、 $dppp$ 等を意味する）。反応は、通常、三級アミンの存在下溶媒中で、室温または加熱下に行われる。使用する三級アミンは、出発原料、試薬、溶媒等により異なり、特に限定されないが、好適にはトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、DBU、ジメチルアニリン等である。使用する溶媒は、使用する原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はされないが、好適にはテトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジエチルエーテル等のエーテル類；ジメチルホルムアミド、1-メチルピロリジノン等をである。好適な反応温度は、0 ないし $250^\circ C$ であり、より好適には還流下である。

本発明にかかる前記式 (I) で表わされる化合物において、部分構造 $-A-B-D-$ が式 $-N=N-N(R^{3'})-$ で表わされる化合物は、式

製造方法 8





〔式中、 $R^{3'}$ 、 R^a 、 E 、 G 、 W 、 M^1 、 X および K' は前記定義に同意義を示す； R^a はアルキルハライド、サンクロライド、酸無水物等を示す。〕で示される製造方法により得られる。

まず、出発原料であるハロゲン体(33)は、前記工程5-Bにより得られる化合物(22)をハロゲン化剤でハロゲン化して得られる。当該(33)を(10)と処理して、アミノエステル体(34)を得る(工程8-A)。かかる工程は、前記工程5-Fの反応条件に同様の条件で行うことができる。

ヒドラジッド化合物(35)は、化合物(34)を、ヒドラジンとともに溶媒中加熱して得られる(工程8-B)。かかるヒドラジンは、化合物(34)に対し当量関係で過剰に用いるのが好ましい。使用する反応溶媒は、使用する原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はされないが、好適にはメタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノールなどのアルコール類；テトラヒドロフラン、 N -ピロリジノン、ジメチルスルホキシド、 N 、 N -ジメチルホルムアミド等である。

イミダゾロン化合物(36)は、化合物(35)に亜硝酸ナトリウムを作用させることにより得られる(工程8-C)。本反応は、Curtius転位反応の条件を応用して行われる。使用する反応溶媒は、使用する原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はされないが、好適にはメタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノールなどのアルコール類、テトラヒドロフラン、 N -ピロリジノン、ジメチルスルホキシド、 N 、 N -ジメチルホルムアミド等である。

本発明にかかるピラゾロ[1,5-a]ピロロ[3,2-e]ピリミジン化合物は、イミダゾロン化合物(36)を原料に、2通りの方法で製造することができる。

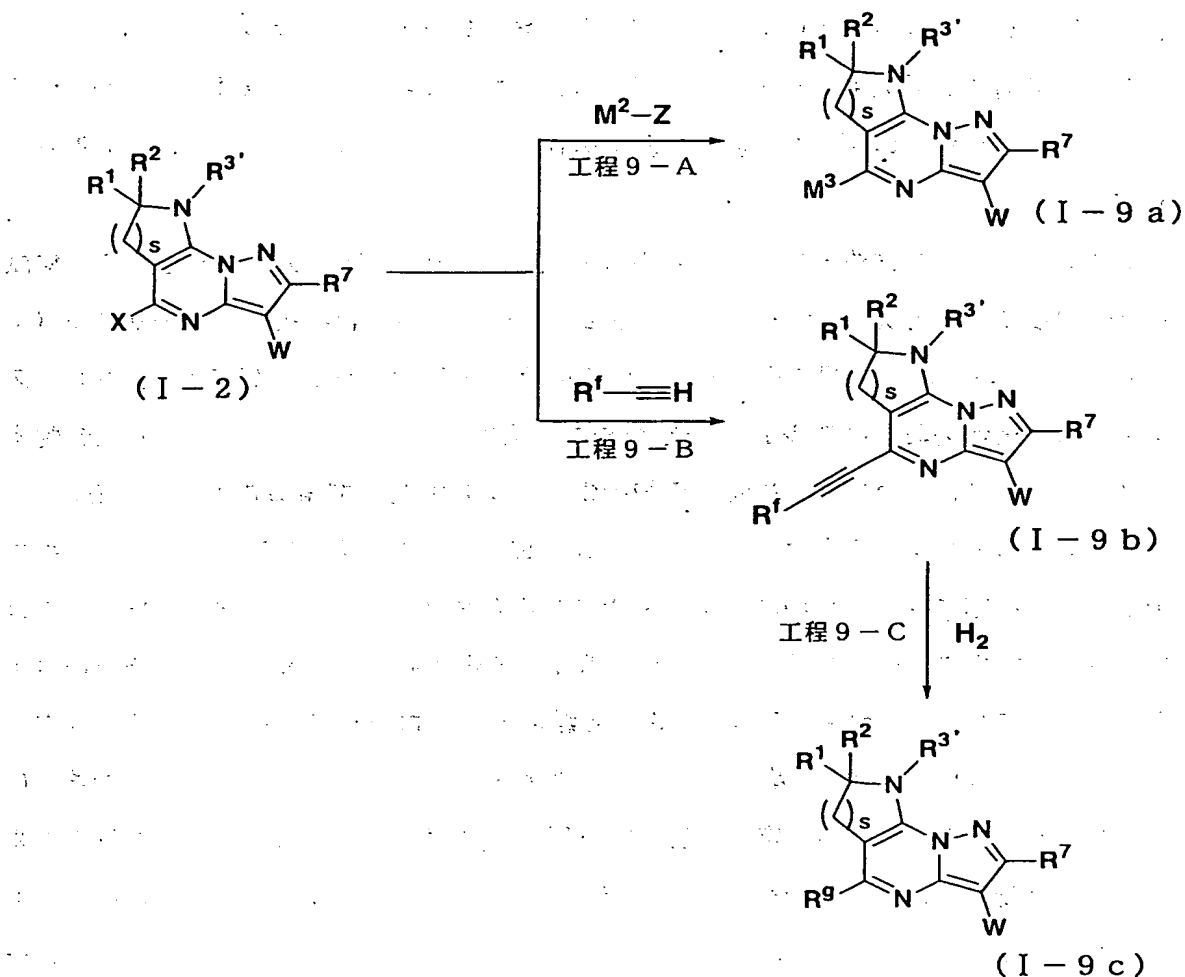
即ち、まず、第一の方法は、化合物(36)をアルキルハライド、等の脱離基を含むアルキル化剤または酸クロライド、酸無水物、等のアシル化剤と -70 ないし 200°C で反応させ、本発明にかかる化合物(I-8a)を得る方法である。使用する溶媒は、使用する原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はされないが、好適にはテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、*N,N*-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルフォキシド等である。また、使用する塩基は、出発原料、試薬、溶媒等により異なり、特に限定されないが、好適には水素化ナトリウム、水素化カリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム等である。

第二の方法は、化合物(36)をハロゲン化して化合物(38)を製造し(工程8-E)、次いで、当該(38)を水素添加反応に供し、本発明にかかるイミダゾール誘導体(I-8b)を得る方法である(工程8-F)。工程8-Eは、塩基の存在下または非存在下ならびに四級塩の存在下または非存在下にて行う。使用する塩基、四級塩およびハロゲン化剤は、出発原料、試薬、溶媒等により異なり、特に限定されないが、好適な塩基は*N,N*-ジメチルアニリン、*N,N*-ジエチルアニリン、*N,N*-ジイソプロピルエチルアミン等であり、好適な四級塩はテトラエチルアンモニウムブロマイド、テトラエチルアンモニウムクロライド、トリエチルメチルアンモニウムブロマイド、トリエチルメチルアンモニウムクロライド等であり、また、好適なハロゲン化剤は塩化チオニル、オキシ塩化リン、三塩化リン、五塩化リン、オキシ臭化リン、三臭化リン、五臭化リン、オキザリルクロライド等である。反応温度は、通常、 -20 ないし 150°C である。工程8-Fにおける水素添加反応は、通常、溶媒中または無溶媒ならびに酸の存在下または非存在下で、且つ水素雰囲気下にて行う。水素の圧力は、好ましくは 1 ないし 100 気圧である。使用する溶媒における好適な例としては、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン、酢酸エチル、アセトン、*N,N*-ジメチルホルムアミド等があげられる。使用する酸は、好ましくは酢酸、塩酸等である。また、当該水素添加反応は、通常、金属触媒を使用するが、かかる金属触媒における好適な例は、Pd-C、PtO₂、Pt-C、Raney-Ni等である。反応温度は、通常、 0 ないし 200°C である。また、本法に準じた方法として、蟻酸アンモニ

ウム等を溶媒中で加熱して系内で水素を発生させることにより、本発明化合物を製造することもできる。

前記製造方法2で得られた本発明にかかる化合物(I-2)を出発原料として、以下の製造方法9によりあらたに本発明にかかる化合物を製造することも可能である。

製造方法9



(式中、 R^1 、 R^2 、 $R^{3'}$ 、 R^7 、 X 、 W および s は前記定義に同意義を示す； M^2 はシアノ基、式 $-NR^{13}R^{14}$ (式中、 R^{13} および R^{14} は前記定義に同意義を示す。)、 $-OR^{15}$ (式中、 R^{15} は前記定義に同意義を示す。)、 $-SH$ または $-SR^{16}$ (式中、 R^{16} は前記定義に同意義を示す。) で表わされる基を示す； M^3 はシアノ基、式 $-NR^{13}R^{14}$ (式中、 R^{13} および R^{14} は前記定義に同意義を示す。)、 $-OR^{15}$ (式中、 R^{15} は前記定義に同意義を示す。)、 $-SH$ または $-S(O)$

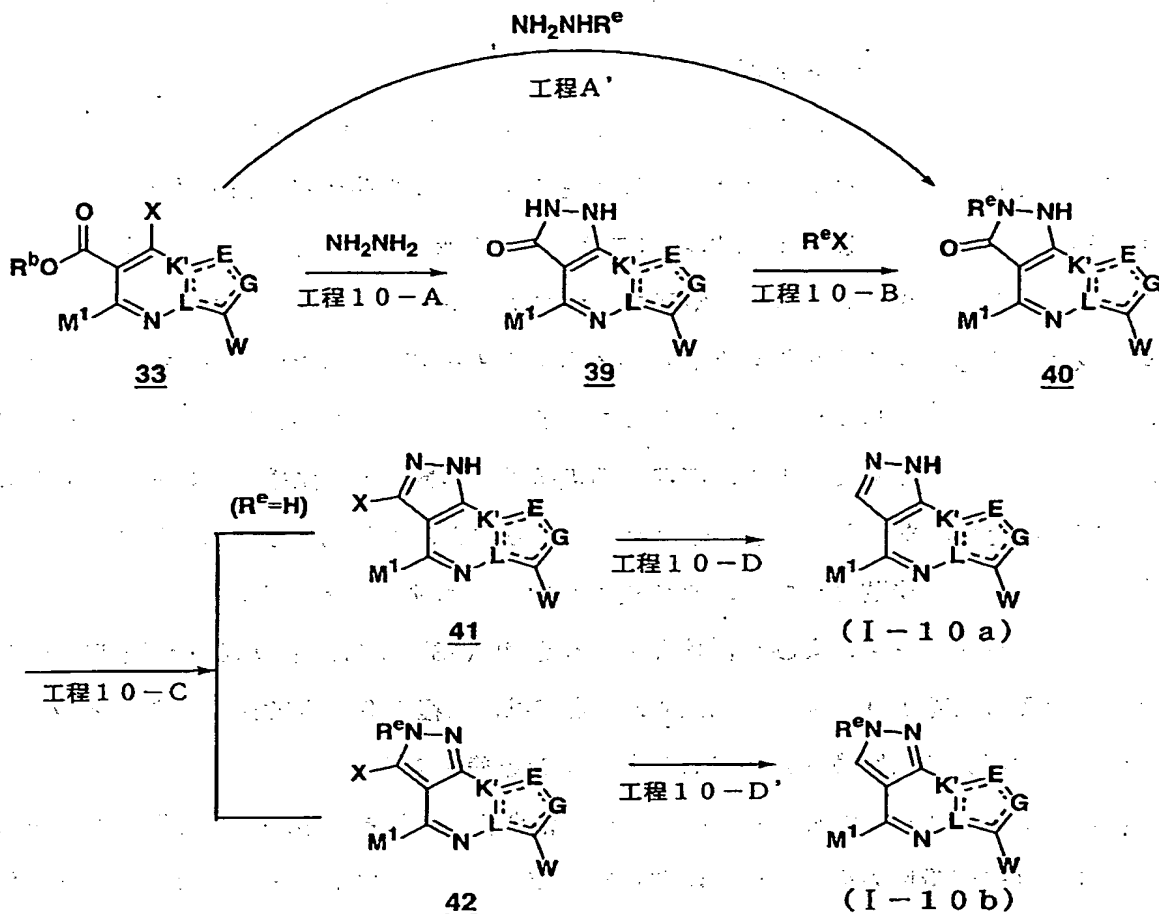
R^{16} (式中、 q および R^{16} は前記定義に同意義を示す。) で表わされる基を示す;
 Z は水素原子またはアルカリ金属 (例えばナトリウム、カリウム等) を示す;
 R^f は (i) 水素原子、(ii) 置換されていてもよいベンゼン環が縮合していてもよく且つさらに C_{1-4} アルキル基で置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基または (iii) 前記 A 群にかかげられたいずれか 1 以上の基で置換されていてもよい C_{1-4} アルキル基を示す;
 R^g は (i) 置換されていてもよいベンゼン環が縮合していてもよく且つさらに C_{1-4} アルキル基で置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキルエチル基または (ii) 前記 A 群にかかげられたいずれか 1 以上の基で置換されていてもよい C_{2-6} アルキル基を示す。]

① まず、第一の方法として、化合物 (I-2) を式 M^2-Z で表わされる求核試薬と処理して、本発明にかかる式 (I-9 a) で表される化合物を得る方法がある (工程 9-A)。本反応は前記工程 5-F と同様の反応条件で行うことができる。なお、スルフィニル化合物およびスルホニル化合物は、本製法により得られたチオール化合物またはスルフィド化合物を、当業者に周知の常法により酸化して得ることができる。

② 第二の方法は、化合物 (I-2) を式 $R^f-C\equiv CH$ で表わされるアルキニル化合物と反応させて本発明にかかるエチニル化合物 (I-9 b) を得る方法と (工程 9-B)、さらに、化合物 (I-9 b) を還元して化合物 (I-9 c) を得る方法 (工程 9-C) である。工程 9-B は、通常、触媒量のジクロロビストリフェニルホスフィンパラジウム (II)、ヨウ化第一銅および三級アミンの存在下で、室温または加熱下にて行われる。使用する反応溶媒は、使用する原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はされないが、好適にはテトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテル、*N,N*-ジメチルホルムアミド、1-メチルピロリジノン等である。使用する三級アミンにおける好ましい例としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、DBU、ジメチルアニリン等があげられる。好ましい反応温度は、0 ないし 100℃で、より好ましくは室温である。また、工程 9-C は、当業者であれば容易に行うことができる常法により行うことができる。

以下の式 (I-10) で表わされる本発明にかかる化合物は、式

製造方法 10



〔式中、R^b、E、G、K'、L、M¹、W、XおよびR^eXは前記定義に同意義を示す。〕

で示される工程 10-Aないし Dを経て得られる。

中間体であるピラゾロン誘導体 (39) を得るには、化合物 (33) を、酸存在下または非存在下ならびに不活性溶媒中で、ヒドラジンと 0 ないし 200℃で反応させる (工程 10-A)。使用する酸は、出発原料、試薬、溶媒等により異なり、特に限定されないが、好適には塩酸、臭化水素酸、硫酸等の無機酸；p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、酢酸、トリフルオロ酢酸等の有機酸類である。使用する不活性溶媒は、使用する原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はされないが、好適にはメタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、エチレングリコール等のアルコール類；ジエチルエーテル、テトラヒドロ

フラン、ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン等のエーテル類；ベンゼン、トルエン、キシレン等の炭化水素類；N, N-ジメチルホルムアミド等のアミド類；アセトニトリル、水またはこれらの混合溶媒等である。

化合物(39)から(40)を製造するには、化合物(39)を、溶媒中または無溶媒ならびに塩基存在下または非存在下で、脱離基を含むアルキル化剤（例えばアルキルハライド等）またはアシル化剤（例えば酸クロライド、酸無水物等）と-70ないし200℃で反応させる（工程10-B）。使用する溶媒は、使用する原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はされないが、好適にはテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルフォキサイド等である。また、使用する塩基は、出発原料、試薬、溶媒等により異なり、特に限定されないが、好適には水素化ナトリウム、水素化カリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム等である。

なお、工程10-AおよびBに代えて、化合物(33)から直接(40)を製造することもできる（工程10-A'）。かかる反応では、工程10-Aで使用したヒドラジンに代え、窒素原子に置換基を有するヒドラジンを使用する。

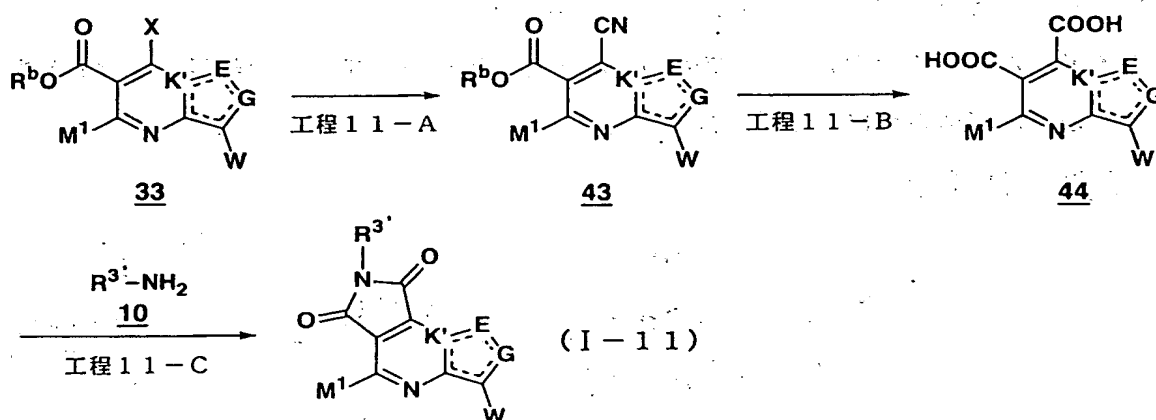
次に、工程10-Cにおいて、ピラゾロン化合物(40)を、塩基の存在下または非存在下ならびに四級塩の存在下または非存在下で、ハロゲン化剤と-20ないし150℃で反応させ、中間体(41)または(42)が得られる。使用する塩基、四級塩およびハロゲン化剤は、出発原料、試薬、溶媒等により異なり、特に限定されないが、好適な塩基はジメチルアニリン、ジエチルアニリン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン等であり、好適な四級塩はテトラエチルアンモニウムブロマイド、テトラエチルアンモニウムクロライド、トリエチルメチルアンモニウムブロマイド、トリエチルメチルアンモニウムクロライド等であり、また、好適なハロゲン化剤は塩化チオニル、オキシ塩化リン、三塩化リン、五塩化リン、オキシ臭化リン、三臭化リン、五臭化リン、オキザリルクロライド等である。

最後に、化合物(41)または(42)を水素添加反応に供して、本発明にかかる化合物(I-10aまたは10b)が得られる（工程10-DまたはD'）。かかる反応は、溶媒中または無溶媒ならびに酸の存在下または非存在下で、且つ、水素雰囲気下にて行

われる。水素の圧力は、好ましくは1ないし100気圧である。使用する溶媒における好適な例としては、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン、酢酸エチル、アセトン、*N*, *N*-ジメチルホルムアミド等があげられる。使用する酸は、好ましくは酢酸、塩酸等である。また、当該水素添加反応は、通常、金属触媒を使用するが、かかる金属触媒における好適な例は、Pd-C、PtO₂、Pt-C、Raney-Ni等である。反応温度は、通常、0ないし200℃である。また、本法の別法として、蟻酸アンモニウム等を溶媒中で加熱して系内で水素を発生させることにより、本発明化合物を製造することもできる。

本発明にかかる化合物において、AおよびDが式 ---CO--- で表わされる基で、且つBが式 $\text{---N(R}^{3'})\text{---}$ で表わされる基であるものは、式

製造方法11



〔式中、R^{3'}、R^b、E、G、K'、M¹、WおよびXは前記定義に同意義を示す。〕表わされる方法で製造できる。

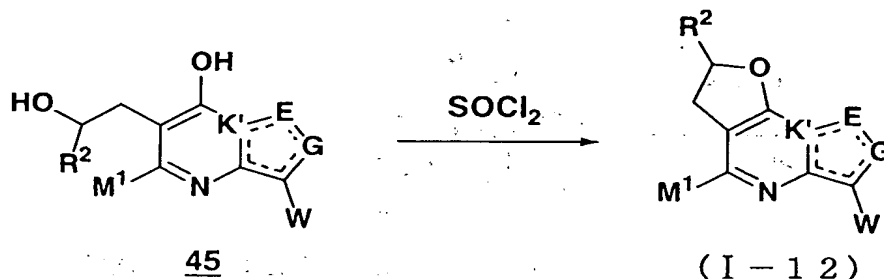
最初の中間化合物(43)は、化合物(33)を、0価のパラジウム触媒存在下、*N*, *N*-ジメチルホルムアミド中で0ないし200℃でシアン化亜鉛と反応させて得られる(工程-A)。

次に、化合物(43)を加水分解して化合物(44)を製造し(工程11-B)、最後にかかる(44)をアミン化合物(10)と反応させ、本発明にかかるフタルイミド化合物(I-11)が得られる(工程11-C)。前記工程11-Bは、酸または塩基存在下ならびに不活性溶媒中で行われる。使用する酸または塩基は、出発原料、試薬、溶媒

等により異なり、特に限定されないが、好適な酸は塩酸、臭化水素酸、硫酸等の無機酸等であり、また、好適な塩基は水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩類；ナトリウムメトキサイド、ナトリウムエトキサイド、カリウム *tert*-ブトキサイド等のアルコラート類等である。使用する不活性溶媒は、使用する原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はされないが、好適にはメタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、エチレングリコール等のアルコール類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン等のエーテル類；ベンゼン、トルエン、キシレン等の炭化水素類；N, N-ジメチルホルムアミド等のアミド類；アセトニトリル、水またはこれらの混合溶媒等である。反応温度は、通常、0 ないし 200℃である。前記工程-Cは、通常、酢酸等の溶媒中で行われる。反応温度は、通常、0 ないし 200℃である。

本発明にかかる前記式 (I) で表わされる化合物において、Dが酸素原子であるものは、以下の製造方法により得られる。

製造方法 1 2



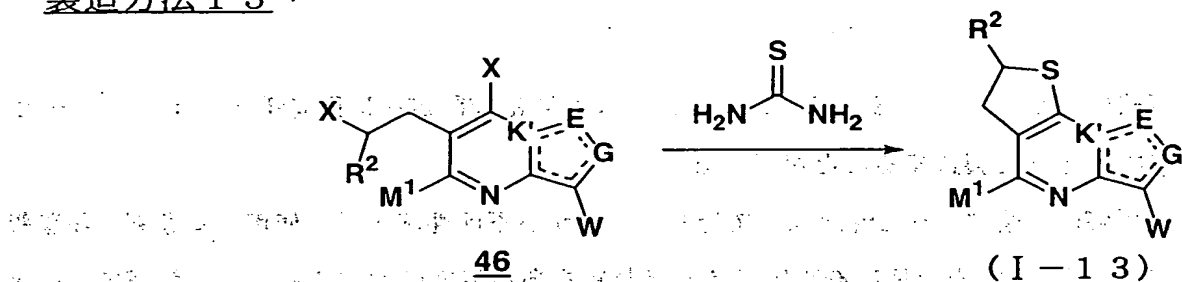
〔式中、R²、E、G、K'、M¹ および W は前記定義に同意義を示す。〕

本反応は、ジヒドロキシ体 (45) を、塩化チオニル等と不活性溶媒中にて反応させて行う。反応後は、反応系を室温まで冷却して、析出した結晶を濾取し、得られた結晶を塩基と反応させ、最終的に本発明化合物であるジヒドロフラン体 (I-11) を得ることができる。使用する溶媒における好ましい例としては、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン等のエーテル類；ベンゼン、トルエン等の炭化水素類；アセトニトリルまたはこれらの混合溶媒等があげられる。使用する塩基における好ましい例としては、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリ

ウム等の無機塩類；ナトリウムメトキサイド、ナトリウムエトキサイド、カリウム *tert*-ブトキサイド等のアルコラート類等があげられる。反応温度は、通常、0ないし200℃である。

さらに、本発明にかかる前記式(I)で表わされる化合物において、Dが硫黄原子であるものは、以下の製造方法により得られる。

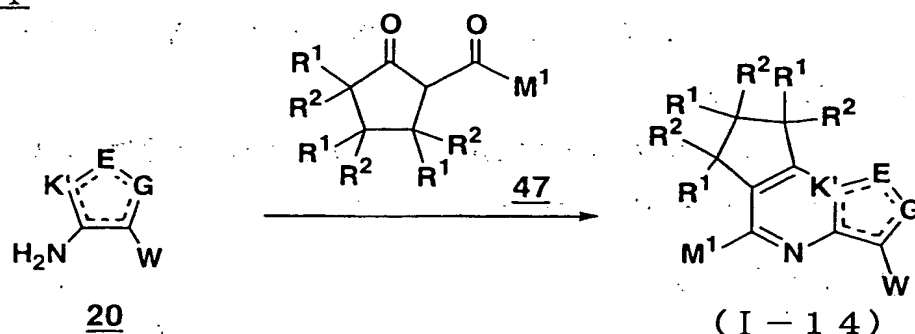
製造方法13



〔式中、 R^2 、E、G、 K' 、 M^1 およびWは前記定義に同意義を示す。〕

本反応は、通常、塩基存在下ならびに不活性溶媒中にて行われる。使用する塩基は出発原料、試薬、溶媒等により異なり、特に限定されないが、好適にはトリエチルアミン、ジイソプロピルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン等のアミン類、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩類、ナトリウムメトキサイド、ナトリウムエトキサイド、カリウム *tert*-ブトキサイド等のアルコラート類等である。また、用いる不活性溶媒は、使用する原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はされないが、好適にはメタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、エチレングリコール等のアルコール類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類；N,N-ジメチルホルムアミド等のアミド類；アセトニトリル、水またはこれらの混合溶媒等である。反応温度は、通常、0ないし200℃である。

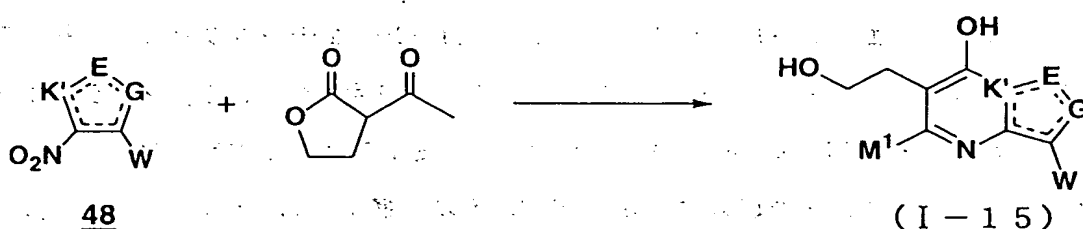
前記式(I)において、部分構造 $-A-B-D-$ が置換されていてもよいアルキレン基である化合物は、例えば式

製造方法 1 4

〔式中、 R^1 、 R^2 、E、G、 K' 、 M^1 およびWは前記定義に同意義を示す。〕で表わされる方法で製造することができる。

反応は、通常、不活性溶媒中で行われ、かかる不活性溶媒は、使用する原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はされないが、好適にはメタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、エチレングリコール等のアルコール類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン等のエーテル類；ベンゼン、トルエン等の炭化水素類；N-ジメチルホルムアミド等のアミド類；アセトニトリル、水またはこれらの混合溶媒等である。反応温度は、通常、0ないし200℃である。

本発明にかかる化合物の母核部分の合成は、前記製造法に記載の方法以外にも、以下の如き方法で行うことができる。

製造方法 1 5

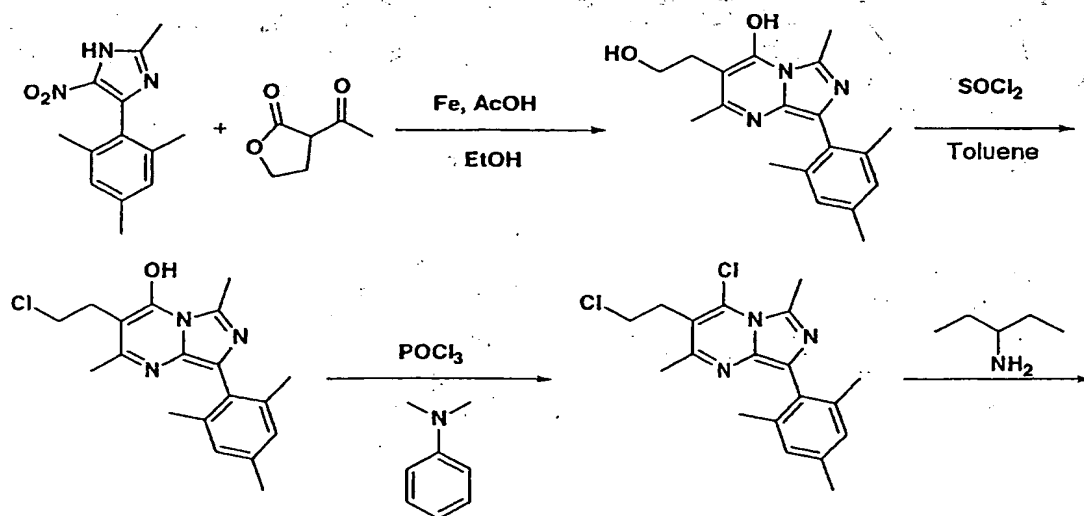
〔式中、E、G、 K' 、 M^1 およびWは前記定義に同意義を示す。〕

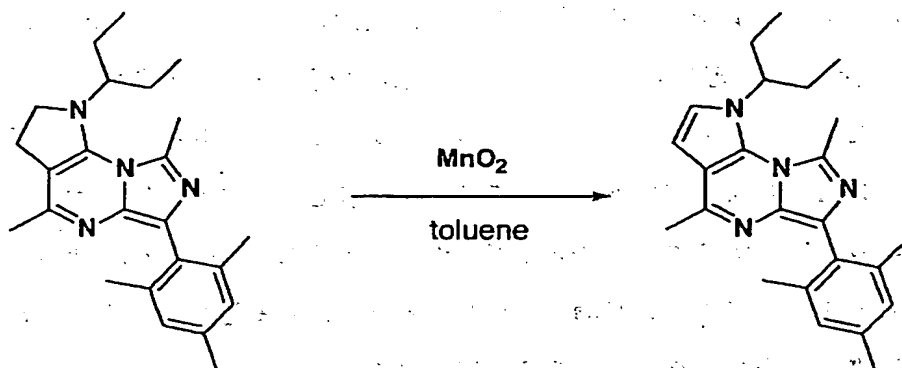
本製造法は、化合物(48)のニトロ基を還元しながら環化する方法で、亜鉛粉末等の金属粉末および酸存在下で、且つ不活性溶媒中または無溶媒にて行う。使用する酸は、出発原料、試薬、溶媒等により異なり、特に限定されないが、好適には塩酸、臭化水素酸、硫酸等の無機酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、酢酸、トリフ

ルオロ酢酸等の有機酸類である。使用する不活性溶媒は、使用する原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はされないが、好適にはメタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、エチレングリコール等のアルコール類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン等のエーテル類；ベンゼン、トルエン等の炭化水素類；*N*, *N*-ジメチルホルムアミド等のアミド類；アセトニトリル、水またはこれらの混合溶媒等である。反応温度は、通常、0ないし200℃である。

なお、本製造法における出発原料から目的化合物（I-15）を製造するには、水素添加反応を用いてもよい。かかる水素添加反応は、酸の存在下または非存在下で、且つ水素雰囲気下にて行われる。水素の圧力は、好ましくは1ないし10.0気圧である。使用する酸および溶媒は、出発原料、試薬、溶媒等により異なり、特に限定されないが、好適な酸は酢酸、塩酸等であり、また、好適な溶媒はメタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン、酢酸エチル、アセトン、*N*, *N*-ジメチルホルムアミド等である。当該水素添加反応には、通常、金属触媒を使用するが、かかる金属触媒における好適な例としては、Pd-C、PtO₂、Pt-C、Raney-Ni等があげられる。反応温度は、通常、0ないし200℃である。また、本法の別法として、蟻酸アンモニウム等を溶媒中で加熱して系内で水素を発生させることにより、本発明化合物を製造することもできる。

製造方法15に準じれば、例えば式

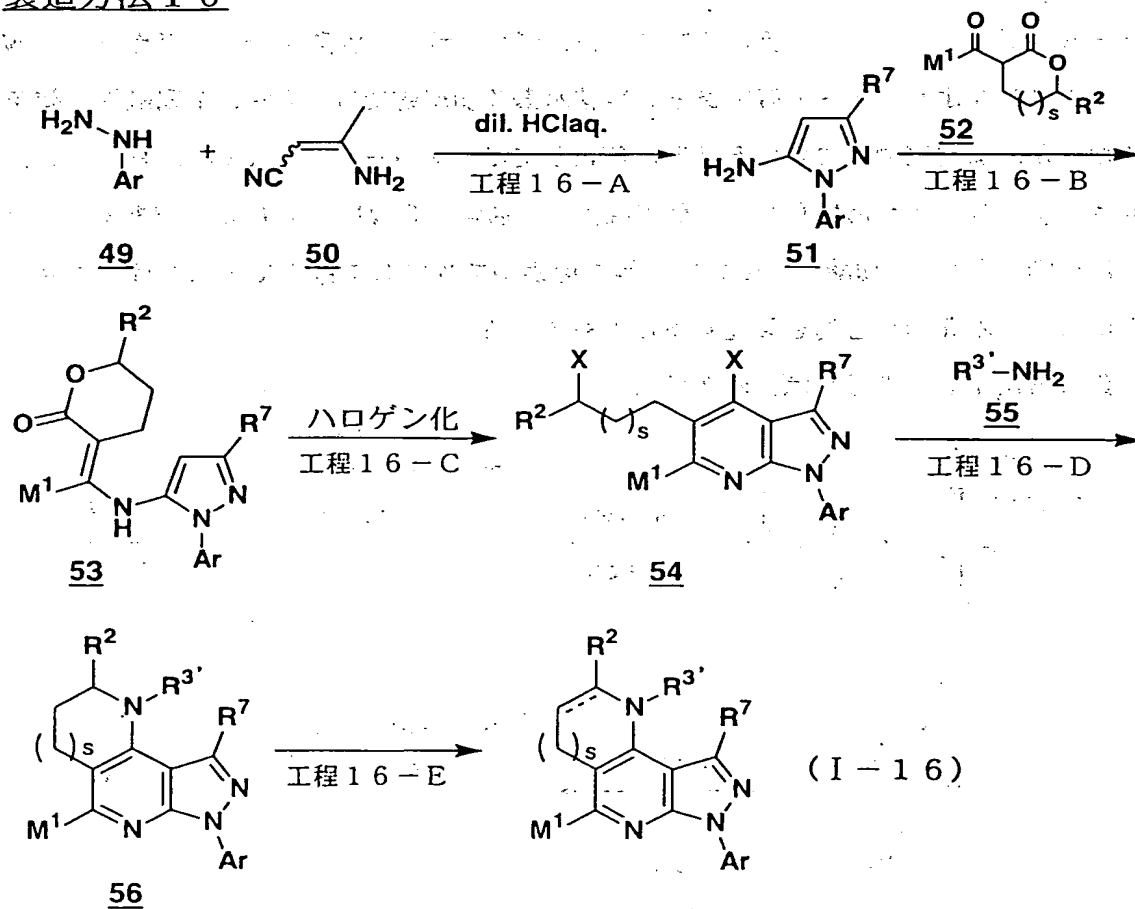




に示す如き方法で、母核にイミダゾール環を導入することができる。

本発明にかかる前記式 (I) で表わされる化合物において、母核にピラゾール環を含む化合物および母核環上の窒素原子に置換基を有する化合物は、以下の如き方法で製造することができる。

製造方法 16



〔式中、 R^2 、 R^3 、 R^7 、 M^1 および s は前記定義に同意義を示す； A_r は置換基を有する芳香族基を示す。〕

出発原料となるピラゾール環化合物 (51) は、WO 99/10350 に記載の方法に準じて製造することができる (工程 16-A)。

化合物 (53) は、当該 (51) と α -ケトエステル (52) との脱水縮合により得られる (工程 16-B)。使用する溶媒は、使用する原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はされないが、好適にはキシレン、トルエン、ベンゼン、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ジメトキシエタン、エタノール等である。また、本反応は、脱水剤を加えることにより良好な結果を得ることができ、かかる脱水剤における好ましい例としては、塩酸、硫酸、*p*-トルエンスルホン酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、シュウ酸、リン酸、等の酸があげられる。反応温度は、通常、室温ないし溶媒の沸点であり、好ましくは溶媒の沸点である。

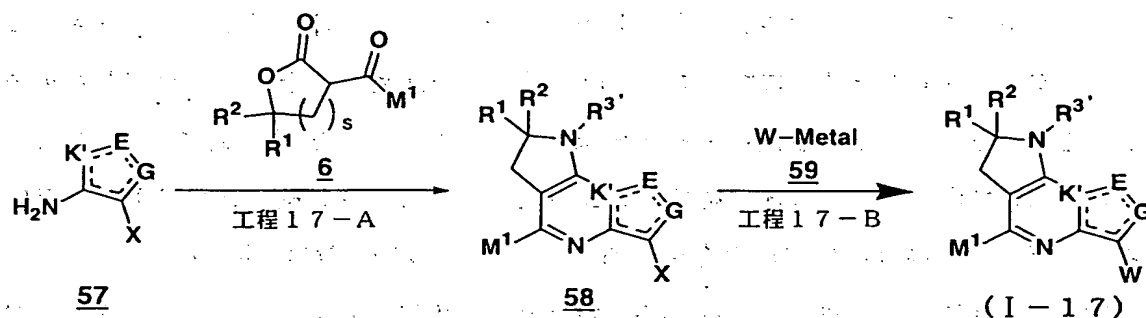
次に、化合物 (54) は、化合物 (53) のハロゲン化により得られる (工程 16-C)。使用するハロゲン化剤は、出発原料、試薬、溶媒等により異なり、特に限定されないが、好適にはオキシ塩化リン、オキシ臭化リン等である。ハロゲン化は無溶媒または溶媒存在下で行うが、かかる溶媒は、使用する原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はされないが、好適にはアセトニトリル等である。さらに、本反応は、塩基を加えるのも好ましく、かかる塩基における好ましい例としては、トリエチルアミン、ジエチルイソプロピルアミン、ピリジン、*N*、*N*-ジメチルアミノピリジン、*N*、*N*-ジメチルアニリン、*N*、*N*-ジエチルアニリン等があげられる。反応温度は、通常、0 ないし 120℃である。

さらに、工程 16-D において、化合物 (54) とアミン化合物 (55) の環化反応を行い、化合物 (56) を得ることができる (工程 16-D)。使用する溶媒は、使用する原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はされないが、好適にはキシレン、トルエン、ベンゼン、テトラヒドロフラン、*N*-メチルピロリドン、*N*、*N*-ジメチルホルムアミド、1,4-ジオキサン、ジメトキシエタン、エタノール、アセトニトリル等であり、また、アミン化合物 (55) を溶媒として使用することもできる。本反応は、*p*-トルエンスルホン酸、フェノール

等を添加するのも好ましい。反応温度は、通常、室温ないし溶媒の沸点であるが、耐圧容器を用いると溶媒の沸点から200℃の範囲で反応を行うこともできる。

最後に、本発明にかかる化合物である(I-16)は、化合物(56)を酸化反応に供することで得られる(工程16-E)。かかる酸化反応における好ましい例としては、二酸化マンガンによる酸化、2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-1,4-ベンゾキノン(DDQ)による酸化、そして、空気酸化等があげられる。

製造方法17

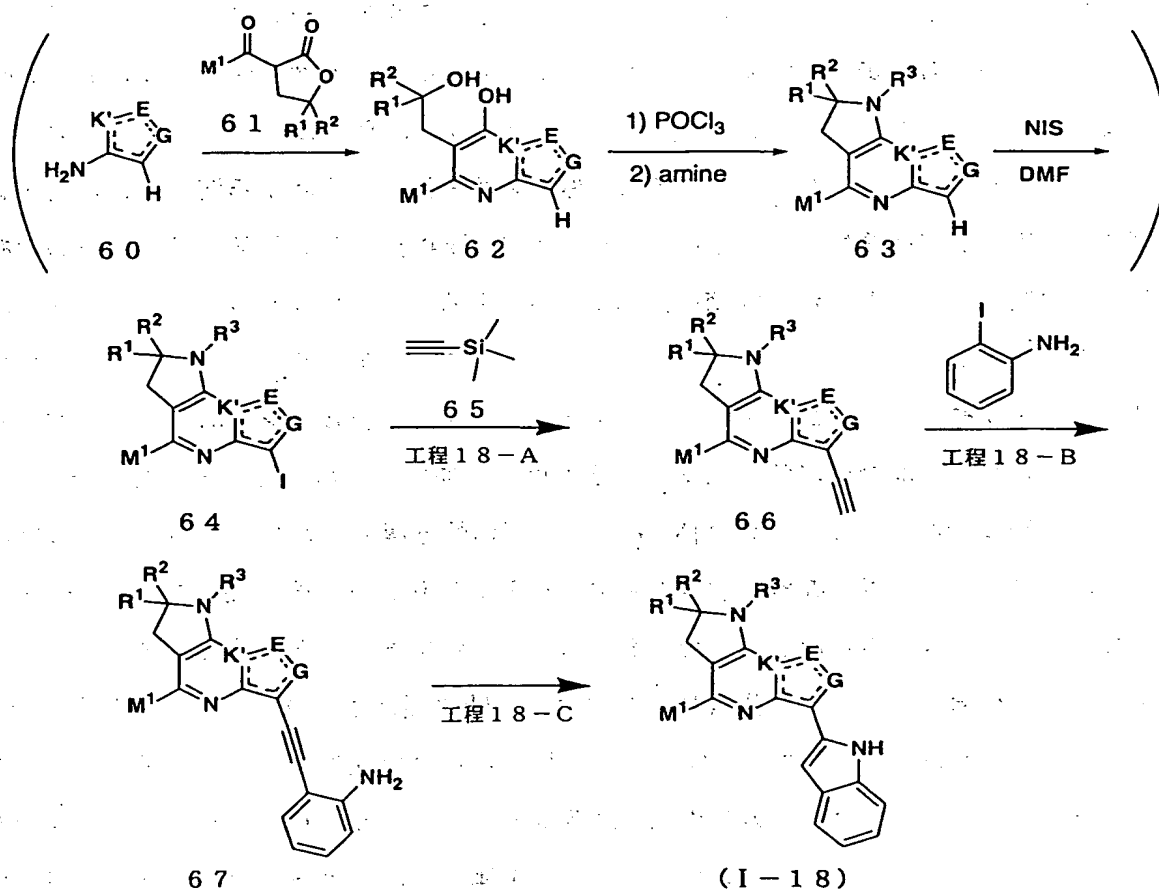


式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 E 、 G 、 K' 、 M^1 、 W 、 X および s は前記定義に同意義を示す。ジヒドロピロール化合物(58)は、前記製造方法1等に準じた方法により製造できる(工程17-A)。本発明にかかる化合物(I-17)は、当該化合物(58)を、ヘテロアリールーホウ酸化合物、アリールーホウ酸化合物、アリールー金属化合物または化合物(59)(例えばヘテロアリールー錫化合物、アリールー錫化合物等)と反応させ、得ることができる(工程17-B)。反応は、パラジウムやニッケル金属錯体を用いて行われ、好ましい例としては、 $Pd(PPh_3)_4$ 、 $Pd(OAc)_2/PPh_3$ 、 $PdCl_2$ 、 $PdCl_2(dppf)$ 、 $Ni(dpp)_2Cl_2$ 等があげられる。使用する溶媒は、使用する原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はされないが、好適にはベンゼン、トルエン、キシレン、アニソール、N,N-ジメチルホルムアミド、1,2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、n-ブタノール、エタノール、メタノール、N-メチル-2-ピリドンもしくは水またはそれらの混合溶媒等である。反応温度は、通常、0ないし250℃である。また、本反応は塩基存在下で行う反応であり、かかる塩基は、出発原料、試薬、溶媒等により異なり、特に限定されないが、好適には炭酸カリウム、炭酸ナトリ

ウム、フッ化セシウム、フッ化カリウム、炭酸水素ナトリウム、トリエチルアミン等である。

前記製造方法 15 および 15' の別法として、式中の W の位置にヨウ素原子を付加させる方法がある（製造方法 18）。

製造方法 18



〔式中、R¹、R²、R³、E、G、K'およびM¹は前記定義に同意義を示す；NISとは、N-Iodosuccinimideを示す。〕

即ち、用意したヨード体（64）をアセチレン誘導体（66）とし、さらに（66）からアニリン誘導体（67）を合成し、最終的に本発明にかかるベンズイミダゾール誘導体（I-18）を製造する。

まず、化合物（66）は、不活性溶媒中において、パラジウム触媒および塩基存在下、更に適当な触媒を添加した系で、ヨード体（64）を保護されたトリメチルシリルアセチ

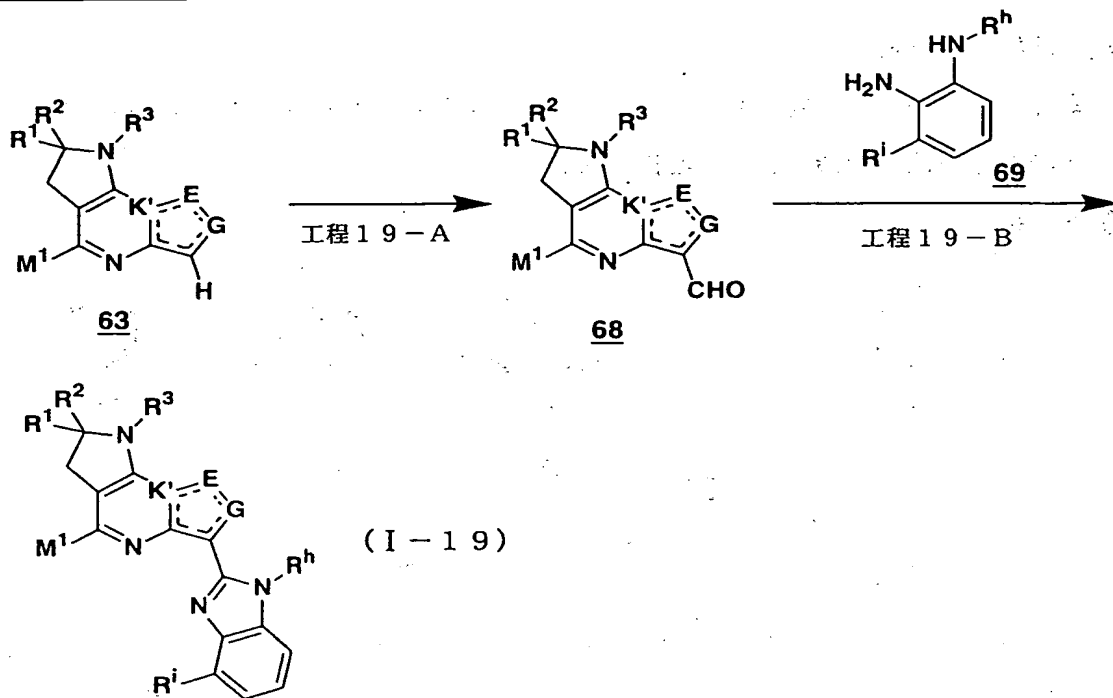
レン (65) と反応させ、次いで脱保護試薬で処理することにより得られる (工程 18-A)。かかる「適当な触媒」、使用する塩基および脱保護試薬は、出発原料、試薬、溶媒等により異なり、特に限定されないが、「適当な触媒」における好適な例はヨウ化第一銅等であり、好適な塩基は炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、フッ化セシウム、フッ化カリウム、炭酸水素ナトリウム、トリエチルアミン等である。また、好適な脱保護試薬は、フッ素アニオン等であり、より好適にはテトラブチルアンモニウムフルオリド、フッ化セシウム等である。使用するパラジウム触媒またはニッケル金属錯体における好適な例としては、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{PPh}_3$ 、 PdCl_2 、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ 、 $\text{Ni}(\text{dpp})_2\text{Cl}_2$ 等があげられる。使用する溶媒は、使用する原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はされないが、好適にはベンゼン、トルエン、キシレン、アニソール、*N*、*N*-ジメチルホルムアミド、1, 2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、*n*-ブタノール、エタノール、メタノール、*N*-メチル-2-ピリドン、水、あるいは、これらの混合溶媒等である。反応温度は、通常、0 ないし 250℃である。

次の中間体であるアニリン誘導体 (67) は、不活性溶媒中において、パラジウム触媒および塩基存在下、更に適当な触媒を添加した系でアセチレン体 (66) を 2-ヨードアニリンと反応させ、得られる (工程 18-B)。使用するかかる「適当な触媒」および塩基は、出発原料、試薬、溶媒等により異なり、特に限定されないが、「適当な触媒」における好適な例はヨウ化第一銅等であり、好適な塩基は炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、フッ化セシウム、フッ化カリウム、炭酸水素ナトリウム、トリエチルアミン等である。また、使用するパラジウムまたはニッケル金属錯体における好適な例としては、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{PPh}_3$ 、 PdCl_2 、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ 、 $\text{Ni}(\text{dpp})_2\text{Cl}_2$ 等があげられる。使用する溶媒は、使用する原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はされないが、好適にはベンゼン、トルエン、キシレン、アニソール、*N*、*N*-ジメチルホルムアミド、1, 2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、*n*-ブタノール、エタノール、メタノール、*N*-メチル-2-ピリドン、水、あるいは、これらの混合溶媒等である。反応温度は、通常、0 ないし 250℃である。

最後に、前記化合物 (67) から本発明にかかるベンズイミダゾール誘導体 (I-18) を得るには、アニリン体 (67) を、不活性溶媒中においてヨウ化銅等の触媒存在下で 0 ないし 250℃で反応させる。使用する溶媒は、使用する原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はされないが、好適にはベンゼン、トルエン、キシレン、アニソール、*N,N*-ジメチルホルムアミド、1,2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、*n*-ブタノール、エタノール、メタノール、*N*-メチル-2-ピリドン、水、あるいはそれらの混合溶媒等である。

その他、アルデヒド中間体を経由し、本発明にかかる化合物を製造する方法もある (製造方法 19)。

製造方法 19



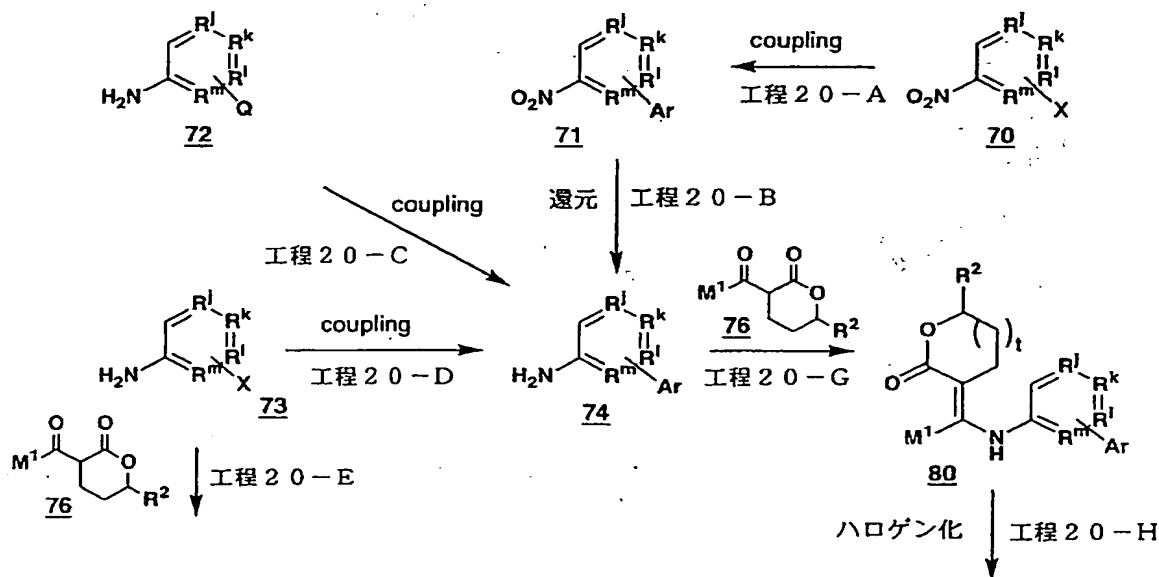
〔式中、 R^1, R^2, R^3, E, G, K' および M^1 は前記定義に同意義を示す； R^h および R^i は置換基を示す。〕

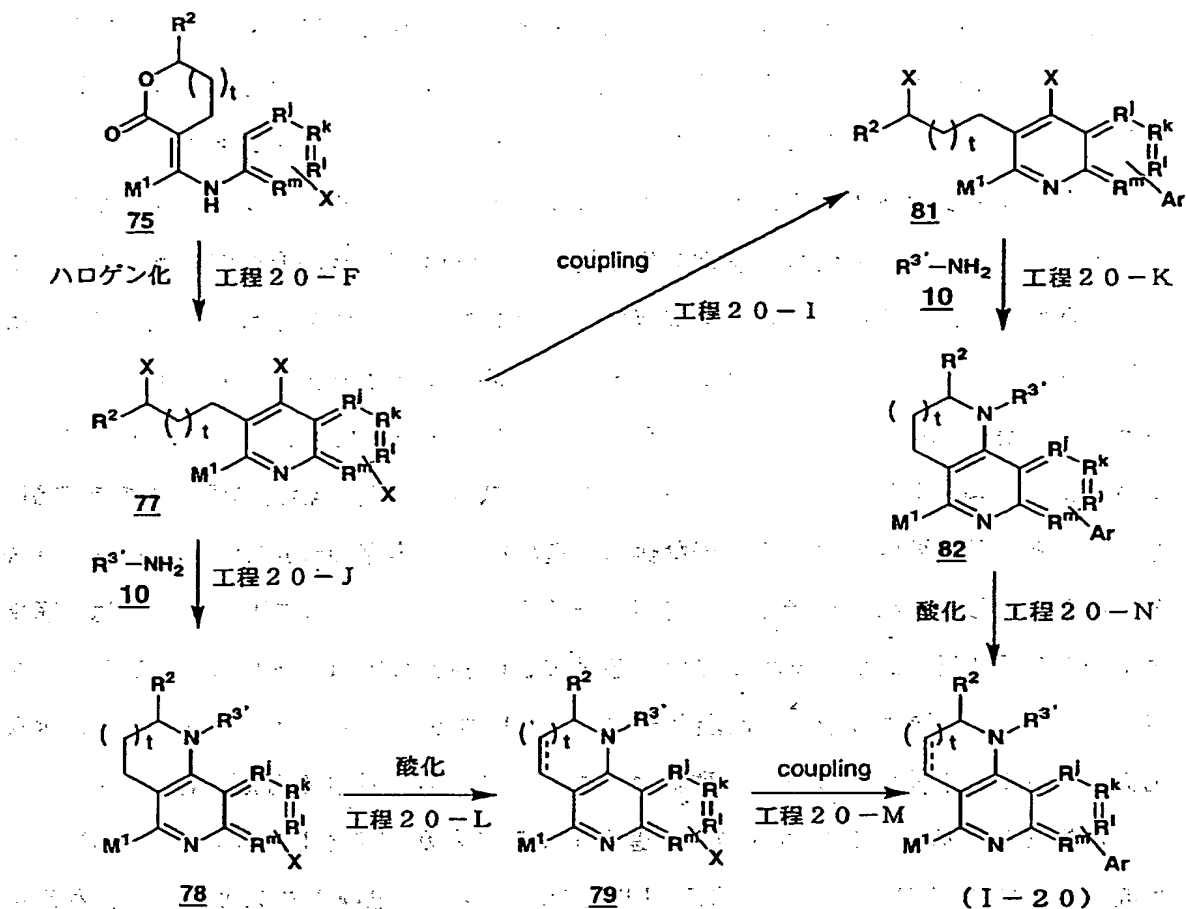
即ち、まず、化合物 (63) を、Vilsmeier 法等の方法でホルミル化し (化合物 (68) ; 工程 19-A)、次いで、かかるアルデヒド体を 1,2-フェニレンジアミン誘導体 (69) と反応させることにより (工程 19-B)、本発明にかかるベンズイミ

ダゾール誘導体 (I-19) を製造する。前記ホルミル化反応 (工程 19-A) は、通常、0 ないし 100℃ の反応温度で行う。当該ホルミル化反応において、Vilsmeier 法を用いる場合は、塩化ホスホルルと *N,N*-ジメチルホルムアミドとを反応させて Vilsmeier 試剤を合成し、かかる試剤を用いて反応を行う。アルデヒド体 (68) と 1,2-フェニレンジアミン誘導体 (69) との反応は、不活性溶媒中において触媒存在下 0 ないし 250℃ で行う (工程 19-B)。使用する触媒は、出発原料、試薬、溶媒等により異なり、特に限定されないが、好適には 2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-1,4-ベンゾキノン (DDQ) 等である。また、使用する溶媒は、出発原料、試薬、溶媒等により異なり、特に限定されないが、好適には *N,N*-ジメチルホルムアミド、1,2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、*n*-ブタノール、エタノール、メタノール、*N*-メチル-2-ピリドン、水、あるいはそれらの混合溶媒等である。

本発明にかかる化合物において、6-6-5員環系の母核を有する化合物は、例えば以下の如き方法で製造できる (製造方法 20)。

製造方法 20





〔式中、 R^2 、 R^3 、 M^1 、 X および Ar は前記定義に同意義を示す； R^1 および R^m は窒素原子または式 $-C(R^7)-$ (式中、 R^7 は前記定義に同意義を示す。) で表わされる基を示す； Q は式 $-B(R^n)_2$ 、 $-Sn(R^o)_3$ (式中、 R^n および R^o は同一または相異なってアルキル基等を示す。)、 $-ZnX'$ または $-MgX''$ (式中、 X' および X'' は同一または相異なるハロゲン原子を示す。) で表わされる基を示す； t は0、1または2の整数を示す。〕

化合物(74)を製造するには、化合物(70)および(71)を経由する方法(工程20-A、B)と、化合物(72)から誘導する方法(工程20-C)、そして、化合物(73)から誘導する方法(工程20-D)とがある。

化合物(71)は、(70)と有機金属化合物とのパラジウム触媒クロスカップリング反応により得られる(工程20-A)。使用する有機金属化合物は、出発原料、試薬、溶媒等により異なり、特に限定されないが、好適には有機ホウ素化合物、有機錫化合物、

有機亜鉛化合物、グリニャー試薬等である。使用する溶媒は、使用する原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はされないが、好適にはトルエン、ベンゼン、テトラヒドロフラン等の有機溶媒；*N, N*-ジメチルホルムアミド、1, 4-ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン、エタノール、アセトニトリル等の親水性有機溶媒；親水性有機溶媒と水の混合溶媒等である。使用する触媒は、出発原料、試薬、溶媒等により異なり、特に限定されないが、好適にはテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム、ジクロロビストリフェニルホスフィンパラジウム等を単独で使用するか、パラジウムアセテート、ビスジベンジリデンアセトンパラジウム等とトリフェニルホスフィン等のホスフィン化合物との混合物の使用があげられる。反応温度における好適な例は、室温ないし溶媒の沸点である。なお、有機金属化合物として有機ホウ素化合物を用いる場合、本クロスカップリング反応は、通常、塩基の存在下で行う。かかる塩基における好ましい例としては、トリエチルアミン、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、カリウム-*tert*-ブトキシド、水酸化ナトリウム、水酸化バリウム、酢酸カリウム、リン酸カリウム等があげられる。

化合物(74)は、ニトロ体(71)の還元で得ることができるし(工程20-B)、有機金属化合物(72)とハロゲン化アリルとのパラジウム触媒クロスカップリング反応で得ることもできるし(工程20-C)または、化合物(73)と有機金属化合物とのパラジウム触媒クロスカップリング反応で得ることもできる。工程20-Bにおける好ましい還元反応としては、例えば接触水素化反応や、鉄、亜鉛、スズ等の金属塩を用いた還元反応があげられる。工程20-CおよびDにおけるカップリング反応は、前記工程20-Aにおける反応条件に同様の条件下で行うことができる。

化合物(74)から本発明にかかる化合物(I-20)を製造するには、式中の工程20-G、H、KおよびNを順次経由すればよい。

まず、化合物(80)は、化合物(74)と α -ケトエステル(76)との脱水縮合により得られる(工程20-G)。使用する溶媒は、使用する原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はされないが、好適にはキシレン、トルエン、ベンゼン、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、ジメトキシエタン、エタノール等である。本反応は、脱水剤として塩酸、硫酸、*p*-ト

ルエンズルホン酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、シュウ酸、リン酸等の酸を添加しても良好な結果を得ることができる。反応温度は、通常、室温ないし溶媒の沸点で、好ましくは溶媒の沸点である。

化合物(81)は、化合物(80)のハロゲン化により得られる(工程20-H)ほか、化合物(73)から誘導した化合物(77)と有機金属化合物とのパラジウム触媒クロスカップリング反応により得ることもできる(工程20-I)。工程20-Hにおいて使用するハロゲン化剤および溶媒は、出発原料、試薬、溶媒等により異なり、特に限定されないが、好適なハロゲン化剤としてはオキシ塩化リン、オキシ臭化リン等があげられ、好適な溶媒としては、アセトニトリル等があげられる。また、かかるハロゲン化反応は、無溶媒にて行うこともできる。さらに、本ハロゲン化反応は、トリエチルアミン、ジエチルイソプロピルアミン、ピリジン、N,N-ジメチルアミノピリジン、N,N-ジメチルアニリン、N,N-ジエチルアニリン等の塩基を添加するとより好ましい結果を得ることができる。反応温度は、通常0ないし120℃であるが、耐圧容器を用いると120ないし180℃で反応させることもできる。工程20-Iにおけるクロスカップリング反応は、前記工程20-Aの反応条件に同様の条件で行うことができる。

化合物(82)は、アミン(10)を用いた環化反応により得られる(工程20-K)。本反応は、通常、溶媒存在下にて行い、また、p-トルエンズルホン酸、フェノール等を添加して行うのも好ましい。使用する溶媒は使用する原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はされないが、好適な例としてはキシレン、トルエン、ベンゼン、テトラヒドロフラン、N-メチルピロリドン、N,N-ジメチルホルムアミド、1,4-ジオキサン、ジメトキシエタン、エタノール、アセトニトリル等があげられ、また、それらにかえてアミン(10)を溶媒として用いてもよい。反応温度は、通常、室温ないし溶媒の沸点であるが、耐圧容器を用いると溶媒の沸点ないし200℃で反応させることもできる。

最後に、本発明にかかる化合物(I-20)は、化合物(82)を酸化することにより得ることができる(工程20-N)。かかる酸化反応における好ましい例としては、二酸化マンガン酸化、2,3-ジクロロ-5,6-ジシアゾ-1,4-ベンゾキノン(DQ)酸化、空気酸化等があげられる。

化合物(73)から本発明にかかる化合物(I-20)を製造するには、式中の工程20-E、F、J、LおよびMを順次経由するか、あるいは、工程20-E、F、I、KおよびNを順次経由すればよい。

まず、化合物(75)は、化合物(73)と α -ケトエステル(76)との脱水縮合により得られる(工程20-E)。かかる縮合反応は、前記工程20-Gの反応条件に同様の条件で行うことができる。

化合物(77)は、化合物(75)のハロゲン化により得られる(工程20-F)。かかるハロゲン化反応は、前記工程20-Hの反応条件に同様の条件下にて行うことができる。

化合物(78)はアミン(10)を用いる環化反応により得られる(工程20-J)。かかる反応は、前記工程20-Kにおける反応条件に同様の条件下で行うことができる。

化合物(79)は、化合物(78)を酸化することにより得られる。かかる酸化反応における好ましい例としては、二酸化マンガン酸化、2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-1,4-ベンゾキノン(DDQ)酸化、空気酸化等があげられる。

最後に、本発明にかかる化合物(I-20)は、化合物(79)と有機金属化合物とのパラジウム触媒クロスカップリング反応により得ることができる。かかるクロスカップリング反応は、前記工程20-Aの反応条件に同様の条件で行うことができる。

以上が本発明にかかる化合物(I)の製造方法であるが、前記製造法に掲げた原料化合物は、塩や水和物を形成していてもよく、かかる塩の種類や、水和物であるか無水物であるかは、反応を阻害しないものであれば特に限定されるものではない。本発明に係る化合物がフリー体として製造される場合は、常法に従って塩の状態に変換することができる。また、本発明に係る化合物(I)について得られる種々の異性体(例えば幾何異性体、不斉炭素に基づく光学異性体、立体異性体、互変異性体等)は、通常の分離手段(例えば再結晶、ジアステレオマー塩法、酵素分割法、種々のクロマトグラフィー等)を用いることにより精製し、単離することができる。

本発明にかかる前記式(I)で表わされる化合物もしくはその塩またはそれらの水和物は、慣用される方法により製剤化することが可能で、好ましい剤形としては錠剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、被覆錠剤、カプセル剤、シロップ剤、トローチ剤、吸入剤、坐剤、

注射剤、軟膏剤、眼軟膏剤、点眼剤、点鼻剤、点耳剤、パップ剤、ローション剤等があげられる。製剤化には、通常用いられる賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤や、および必要により安定化剤、乳化剤、吸収促進剤、界面活性剤、pH調整剤、防腐剤、抗酸化剤などを使用することができ、一般に医薬品製剤の原料として用いられる成分を配合して常法により製剤化可能である。これらの成分としては例えば、大豆油、牛脂、合成グリセライド等の動植物油；流動パラフィン、スクワラン、固形パラフィン等の炭化水素；ミリスチン酸オクチルドデシル、ミリスチン酸イソプロピル等のエステル油；セトステアリルアルコール、ベヘニルアルコール等の高級アルコール；シリコン樹脂；シリコン油；ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ひまし油、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンブロックポリマー等の界面活性剤；ヒドロキシエチルセルロース、ポリアクリル酸、カルボキシビニルポリマー、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、メチルセルロースなどの水溶性高分子；エタノール、イソプロパノールなどの低級アルコール；グリセリン、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、ソルビトールなどの多価アルコール；グルコース、ショ糖などの糖；無水ケイ酸、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、ケイ酸アルミニウムなどの無機粉体、精製水などがあげられる。具体的に、賦形剤としては、例えば乳糖、コーンスターチ、白糖、ブドウ糖、マンニトール、ソルビット、結晶セルロース、二酸化ケイ素等；結合剤としては、例えばポリビニルアルコール、ポリビニルエーテル、メチルセルロース、エチルセルロース、アラビアゴム、トラガント、ゼラチン、シェラック、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリプロピレングリコール・ポリオキシエチレン・ブロックポリマー、メグルミン、クエン酸カルシウム、デキストリン、ペクチン等；崩壊剤としては、例えば澱粉、寒天、ゼラチン末、結晶セルロース、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、クエン酸カルシウム、デキストリン、ペクチン、カルボキシメチルセルロース・カルシウム等；滑沢剤としては、例えばステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール、シリカ、硬化植物油等が；着色剤としては医薬品に添加することが許可されているものであれば、いかなるものでもよく；矯味矯臭剤としては、

ココア末、ハッカ脳、芳香散、ハッカ油、竜腦、桂皮末等；抗酸化剤としては、アスコルビン酸、 α -トコフェロール等医薬品に添加することが許可されているものが、それぞれ用いられる。

(1) 例えば経口製剤は、本発明にかかる化合物もしくはその塩またはこれらの水和物と賦形剤、さらに必要に応じて結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤などを加えた後、常法により散剤、細粒剤、顆粒剤、錠剤、被覆錠剤、カプセル剤等とする。

(2) 錠剤・顆粒剤の場合には、糖衣、ゼラチン衣、その他必要により適宜コーティングすることはもちろん差支えない。(3) シロップ剤、注射用製剤、点眼剤等の場合は、pH調整剤、溶解剤、等張化剤等と、必要に応じて溶解補助剤、安定化剤、緩衝剤、懸濁化剤、抗酸化剤、などを加えて、常法により製剤化する。当該剤の場合、凍結乾燥物とすることも可能で、また、注射剤は静脈、皮下、筋肉内に投与することができる。懸濁化剤における好適な例としては、メチルセルロース、ポリソルベート80、ヒドロキシエチルセルロース、アラビアゴム、トラガント末、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート等；溶解補助剤における好適な例としては、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリソルベート80、ニコチン酸アミド、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート等；安定化剤における好適な例としては、亜硫酸ナトリウム、メタ亜硫酸ナトリウム、エーテル等；保存剤における好適な例としては、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸エチル、ソルビン酸、フェノール、クレゾール、クロロクレゾール等があげられる。(4) また、外用剤の場合は、特に製法が限定されず、常法により製造することができる。使用する基剤原料としては、医薬品、医薬部外品、化粧品等に通常使用される各種原料を用いることが可能で、例えば動植物油、鉱物油、エステル油、ワックス類、高級アルコール類、脂肪酸類、シリコン油、界面活性剤、リン脂質類、アルコール類、多価アルコール類、水溶性高分子類、粘土鉱物類、精製水などの原料が挙げられ、必要に応じ、pH調整剤、抗酸化剤、キレート剤、防腐防黴剤、着色料、香料などを添加することができる。さらに、必要に応じて分化誘導作用を有する成分、血流促進剤、殺菌剤、消炎剤、細胞賦活剤、ビタミン類、アミノ酸、保湿剤、角質溶解剤等の成分を配合することもできる。本発明にかかる医薬の投与量は、症状の程度、年齢、性別、体重、投与形態・塩の種類、薬剤に対す

る感受性差、疾患の具体的な種類等に応じて異なるが、通常、成人の場合は1日あたり経口投与で約30 μ gないし1000mg、好ましくは100 μ gないし500mg、さらに好ましくは100 μ gないし100mgを、注射投与で約1ないし3000 μ g/kg、好ましくは3ないし1000 μ g/kgを、それぞれ1回または数回に分けて投与する。

実施例

以下に示す参考例、実施例（さらにその薬理学的に許容される塩、それらの水和物またはそれらを含んでなる医薬）および試験例は例示的なものであって、本発明にかかる化合物は如何なる場合も以下の具体例に制限されるものではない。当業者は、以下に示す実施例のみならず本願明細書にかかる特許請求の範囲に様々な変更を加えて本発明を最大限に実施することができ、かかる変更は本願明細書にかかる特許請求の範囲に含まれるものである。

参考例1 4-メシチル-3-メチル-1H-5-ピラゾールアミン

2-メシチルアセトニトリル（50g、314mmol）をテトラヒドロフラン（700mL）に溶かした。氷冷化、水素化ナトリウム（31g（60%）、785mmol）をゆっくり加え、室温で1時間攪拌した。氷冷下、酢酸エチル（92mL、942mmol）を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物にメタノール（100mL）を加えた後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（20%メタノール/酢酸エチル）に供し、2-メシチル-3-オキソブタンニトリルの粗精製物を得た。得られた2-メシチル-3-オキソブタンニトリル、ヒドラジン二臭化水素酸塩（300g）、水（200mL）、エタノール（1000mL）の混合物を6日間、加熱還流した。反応混合物を減圧下濃縮し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した。生じた結晶をろ取し、水でよく洗浄した後、50℃で通風乾燥し、標記化合物（65g）を灰白色結晶として得た。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 2.03 (s, 3H), 2.07 (s, 6H), 2.32 (s, 3H), 6.95 (s, 2H).

参考例2 6-(2-ヒドロキシエチル)-3-メシチル-2,5-ジメチル-4,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-オン

参考例1で得られた4-メシチル-3-メチル-1*H*-5-ピラゾールアミン(20 g、92.9 mmol)、2-アセチルブチロラクトン(10.5 mL、97.5 mmol)とキシレン(150 mL)の混合物を5時間加熱還流した。室温まで冷却し、生じた結晶をろ取し、標記化合物(22.7 g)を白色結晶として得た。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 2.03 (s, 6H), 2.15 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.40 (br s, 1H), 2.86 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.85 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 6.98 (s, 2H), 8.13 (s, 1H).

前記参考例に記載の方法に準じて以下の化合物を合成した。

参考例3 3-[6-(ジメチルアミノ)-4-メチル-3-ピリジル]-6-(2-ヒドロキシエチル)-2,5-ジメチル-4,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-*a*]ピリミジン-7-オン

肌色結晶

¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.99 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.59 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.04 (s, 6H), 3.45 (dt, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.58 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 11.46 (s, 1H).

参考例4 6-(2-ヒドロキシエチル)-2,5-ジメチル-3-(3-メチル-2-ナフチル)-4,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-*a*]ピリミジン-7-オン

白色結晶

¹H NMR (400MHz, CDCl₃ + DMSO-*d*₆) δ 2.21 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.82 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.78 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.71 (brs, 1H), 7.38-7.48 (m, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.75-7.78 (m, 2H).

参考例5 3-(4-ブロモフェニル)-6-(2-ヒドロキシエチル)-2,5-ジメチル-4,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-*a*]ピリミジン-7-オン

白色結晶

¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 2.24 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.60 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.44 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 4.59 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.63 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 11.55 (s, 1H).

参考例6 6-(2-ヒドロキシエチル)-2,5-ジメチル-3-(2,4,6-ト

リメトキシフェニル) - 4, 7-ジヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-7-オン

白色結晶

参考例 7 3-(1, 3-ベンゾジオキサール-5-イル) - 6-(2-ヒドロキシエチル) - 2, 5-ジメチル-4, 7-ジヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-7-オン

白色結晶

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 2.22 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.60 (t, J = 7.1Hz, 2H), 3.44 (t, J = 7.0Hz, 2H), 4.58 (t, J = 5.6Hz, 1H), 6.04 (s, 2H), 6.81 (d, J = 8.1Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.99 (d, J = 8.1Hz, 1H), 11.45 (s, 1H)

参考例 8 6-(2-ヒドロキシエチル) - 2, 5-ジメチル-3-フェニル-4, 7-ジヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-7-オン

白色結晶

参考例 9 3-(2, 4-ジクロロフェニル) - 6-(2-ヒドロキシエチル) - 2, 5-ジメチル-4, 7-ジヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-7-オン

褐色結晶

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 2.11 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.60 (t, J = 6.8Hz, 2H), 3.45 (t, J = 6.8Hz, 2H), 4.2 (br s, 1H), 7.40-7.50 (m, 2H), 7.77 (s, 1H).

参考例 10 3-(2-クロロフェニル) - 6-(2-ヒドロキシエチル) - 2, 5-ジメチル-4, 7-ジヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-7-オン

白色結晶

参考例 11 3-(2, 4-ジメトキシフェニル) - 6-(2-ヒドロキシエチル) - 2, 5-ジメチル-4, 7-ジヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-7-オン

褐色結晶

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 2.12 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.59 (t, J = 7.2Hz, 2H), 3.44 (t, J = 6.8Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 6.60 (br d, J = 8.4Hz, 1H), 6.64 (br s, 1H), 7.13 (d, J = 8.4Hz, 1H).

参考例 12 6-(2-ヒドロキシエチル) - 2, 5-ジメチル-3-(2-メチルフ

エニル) - 4, 7-ジヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-7-オン

白色結晶

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 2.06 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.60 (t, J = 6.8Hz, 2H), 3.46 (t, J = 7.2Hz, 2H), 7.20-7.35 (m, 4H).

参考例 13 6-(2-ヒドロキシエチル)-3-(2-メトキシ-4-メチルフェニル)-2, 5-ジメチル-4, 7-ジヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-7-オン

白色結晶

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 2.14 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.60 (t, J = 7.2Hz, 2H), 3.45 (t, J = 6.8Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 6.83 (d, J = 7.2Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 7.11 (d, J = 7.6Hz, 1H).

参考例 14 3-(3-クロロフェニル)-6-(2-ヒドロキシエチル)-2, 5-ジメチル-4, 7-ジヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-7-オン

白色結晶

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 2.24 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.61 (t, J = 6.8Hz, 2H), 3.42-3.49 (m, 2H), 4.59 (br s, 1H), 7.34 (d, J = 7.2Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 1.2, 8.0Hz, 1H), 7.42 (d, J = 1.6Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 7.6, 8.0Hz, 1H), 11.61 (s, 1H).

参考例 15 3-(4-クロロフェニル)-6-(2-ヒドロキシエチル)-2, 5-ジメチル-4, 7-ジヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-7-オン

白色結晶

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 2.23 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.60 (t, J = 7.2Hz, 2H), 3.42-3.49 (m, 2H), 4.59 (br s, 1H), 7.39 (dd, J = 2.0, 6.4 Hz, 2H), 7.49 (dd, J = 2.0 Hz, 6.4, 2H), 11.55 (s, 1H).

参考例 16 3-(2, 6-ジメチルフェニル)-6-(2-ヒドロキシエチル)-2, 5-ジメチル-4, 7-ジヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-7-オン

薄茶色結晶

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 1.95 (s, 3H), 1.97 (s, 6H), 2.27 (s, 3H), 2.60 (t,

$J = 7.2 \text{ Hz}$, 2H), 3.47 (dt, $J = 7.2, 5.6 \text{ Hz}$, 2H), 4.59 (t, $J = 5.6 \text{ Hz}$, 1H), 7.15 (d, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 2H), 7.15-7.22 (m, 1H), 11.47 (s, 1H).

参考例 17 3-(4-ブロモ-2-メチルフェニル)-6-(2-ヒドロキシエチル)-2,5-ジメチル-4,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-オン

白色結晶

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6); δ 2.07 (s, 6H), 2.28 (s, 3H), 2.59 (t, $J = 6.7 \text{ Hz}$, 2H), 3.45 (t, $J = 6.6 \text{ Hz}$, 2H), 4.58 (t, $J = 5.4 \text{ Hz}$, 1H), 7.14 (d, $J = 8.1 \text{ Hz}$, 1H), 7.43 (d, $J = 8.1 \text{ Hz}$, 1H), 7.56 (s, 1H), 11.45 (s, 1H).

参考例 18 3-(2,4-ジメチルフェニル)-6-(2-ヒドロキシエチル)-2,5-ジメチル-4,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-オン

白色結晶

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6); δ 2.06 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.61 (t, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 2H), 3.47 (dt, $J = 7.2, 5.6 \text{ Hz}$, 2H), 4.59 (t, $J = 5.6 \text{ Hz}$, 1H), 7.08 (s, 2H), 7.16 (s, 1H), 11.43 (s, 1H).

参考例 19 7-クロロ-6-(2-クロロエチル)-3-メシチル-2,5-ジメチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

製造例 2 の 6-(2-ヒドロキシエチル)-3-メシチル-2,5-ジメチル-4,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-オン (22.7g, 69.8 mmol)、*N,N*-ジメチルアニリン (6 滴) とオキシ塩化リン (45 g) の混合物を 3 時間加熱還流した。反応混合物を氷 (400 g) に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (67% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、粗精製標記化合物 (9.7 g) を得た。これをさらに 50% 酢酸エチル/ヘキサンより再結晶し、標記化合物 (5.4 g) を白色結晶として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.56 (s, 6H), 2.00 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 3.32 (t, $J = 7.6 \text{ Hz}$, 2H), 3.74 (t, $J = 7.6 \text{ Hz}$, 2H), 6.98 (s, 2H).

参考例 20 3-(4-ブロモフェニル)-7-クロロ-6-(2-クロロエチル)-2,5-ジメチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

淡黄色結晶

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 2.64 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 3.33 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.74 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.59 (d, $J = 1.1$ Hz, 2H), 7.59 (d, $J = 1.1$ Hz, 2H).

参考例 2.1 7-クロロ-6-(2-クロロエチル)-2,5-ジメチル-3-(2,4,6-トリメトキシフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

淡黄色結晶

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 2.36 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 3.29 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 3.70 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 3.72 (s, 6H), 3.87 (s, 3H), 6.26 (s, 2H).

参考例 2.2 3-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)-7-クロロ-6-(2-クロロエチル)-2,5-ジメチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

淡黄色結晶

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 2.63 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 3.32 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.74 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 6.00 (s, 2H), 6.93 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.11 (dd, $J = 1.7, 8.0$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H).

参考例 2.3 3-(4-ブromo-2-メチルフェニル)-7-クロロ-6-(2-クロロエチル)-2,5-ジメチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

淡黄色結晶

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 2.17 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 3.33 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.74 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.10 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.39 (dd, $J = 2.1, 8.2$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H).

参考例 2.4 7-クロロ-6-(2-クロロエチル)-3-(2,4-ジメチルフェニル)-2,5-ジメチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

淡黄色結晶

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 2.16 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 3.32 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 3.74 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.08 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.16 (s, 1H).

参考例 2.5 7-クロロ-6-(2-クロロエチル)-3-メシチル-5-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 2.09 (s, 6H), 2.33 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 3.35 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 3.77 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 6.98 (s, 2H), 8.06 (s, 1H).

参考例 26 7-クロロ-6-(2-クロロエチル)-2-エチル-3-メシチル-5-メチルピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.16 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 1.99 (s, 6H), 2.34 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.67 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 3.32 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 3.74 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 6.97 (s, 2H).

参考例 27 2-(3-メシチル-2, 5-ジメチル-7-オキソ-4, 7-ジヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-6-イル) 酢酸エチル

参考例 1 の 4-メシチル-3-メチル-1*H*-5-ピラゾールアミン (100 mg) のキシレン溶液 (5 mL) にアセチルコハク酸ジエチル (0.3 mL) と 4-トルエンスルホン酸一水和物を触媒量加えた。加熱還流下、Dean-Stark にて水分留去を行いながら、3 時間攪拌した。反応液を冷却後、水を加え酢酸エチルにて 2 回抽出し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にて 2 回洗浄した。有機層を分離し無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、標記化合物 (200 mg) を黄色非晶質として得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.27 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 2.01 (s, 6H), 2.06 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 3.57 (s, 2H), 4.16 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 6.81 (s, 2H), 9.84 (s, 1H).

参考例 28 2-(7-クロロ-3-メシチル-2, 5-ジメチルピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-6-イル) 酢酸エチル

参考例 27 の 2-(3-メシチル-2, 5-ジメチル-7-オキソ-4, 7-ジヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-6-イル) 酢酸エチル (120 mg) に室温下、オキシ塩化リン (1.7 g) を加え、加熱還流下 1 時間攪拌した。冷却後、反応液を氷上に注ぎ、飽和炭酸水素ナトリウム溶液にて反応混合物を塩基性とし、その後酢酸エチルにて 2 回抽出を行った。有機層を飽和食塩水で洗った後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、溶媒を減圧留去し、標記化合物 (130 mg) を赤褐色油状物として得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.29 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 2.00 (s, 6H), 2.31 (s, 3H),

2.34 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 3.88 (s, 2H), 4.22 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 6.98 (s, 2H).

参考例 29 2- [7- [(1-エチルプロピル) アミノ] -3-メシチル-2, 5-ジメチルピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-6-イル] 酢酸エチル

2- (7-クロロ-3-メシチル-2, 5-ジメチルピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-6-イル) 酢酸エチル (130 mg) のアセトニトリル溶液 (5 mL) に、3-アミノペンタン (0.6 mL) を加え、加熱還流下一晩攪拌を行った。反応液を冷却後、水を加え、酢酸エチルにて2度抽出を行った。有機層は飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にて洗浄した後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、標記化合物 (84 mg) を緑色油状物として得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.00 (t, $J = 7.2$ Hz, 6H), 1.29 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.58-1.80 (m, 4H), 2.03 (s, 6H), 2.20 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 3.69 (s, 2H), 3.85 (m, 1H), 4.22 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 6.11 (br s, 1H), 6.95 (s, 2H).

参考例 30 6- (2-ヒドロキシプロピル) -3-メシチル-2, 5-ジメチル-4, 7-ジヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-7-オン

白色結晶

^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.07 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 1.93 (s, 3H), 1.95 (s, 6H), 2.26 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.38-2.41 (m, 1H), 2.52-2.56 (m, 1H), 3.82 (m, 1H), 4.50 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 6.96 (s, 2H), 11.40 (s, 1H).

参考例 31 7-クロロ-6- (2-クロロプロピル) -3-メシチル-2, 5-ジメチル-4, 7-ジヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン

黄色非晶質

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.67 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 2.00 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 3.00-3.35 (m, 2H), 4.39 (m, 1H), 6.98 (s, 2H).

参考例 32 6- (2-ヒドロキシペンチル) -3-メシチル-2, 5-ジメチル-4, 7-ジヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-7-オン

白色結晶

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 0.86 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.26-1.39 (m, 3H), 1.39-1.50 (m, 1H), 1.93 (s, 3H), 1.95 (s, 6H), 2.26 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.35 (dd, *J* = 4.4, 13.6 Hz, 1H), 2.59 (dd, *J* = 8.0, 13.6 Hz, 1H), 3.63 (br s, 1H), 4.42 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 6.96 (s, 2H), 11.39 (s, 1H).

参考例 33 6-(3-ヒドロキシプロピル)-3-メチル-2,5-ジメチル-4,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-オン

白色結晶

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 1.57 (tt, *J* = 7.6, 7.2 Hz, 2H), 1.93 (s, 6H), 1.95 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.45 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.38-3.43 (m, 2H), 4.38 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 6.96 (s, 2H), 11.40 (s, 1H).

参考例 34 3-ブロモ-6-(2-ヒドロキシエチル)-2,5-ジメチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-オール

5-アミノ-4-ブロモ-3-メチルピラゾール・臭素酸塩 (1.3 g, 5.1 mmol)、α-アセチル-γ-ブチロラクトン (6.8 g, 5.3 mmol) のエタノール (65 mL) 溶液を 9 時間加熱還流した。室温まで冷却し、析出した結晶を濾取し、標記化合物 (4.6 g) を白色結晶として得た。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 2.24 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.97 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 3.56 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H).

参考例 35 3-ブロモ-8-(1-エチルプロピル)-2,5-ジメチル-7,8-ジヒドロ-6*H*-ピラゾロ[1,5-a]ピロロ[3,2-e]ピリミジン

3-ブロモ-6-(2-ヒドロキシエチル)-2,5-ジメチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-オール (1.0 g, 3.50 mmol) の *N,N*-ジメチルアニリン (5 mL) 溶液に室温でオキシ塩化リン (3.3 mL) を加えて 120℃ で 20 分間攪拌した。室温まで冷却後、激しく攪拌下、氷水にゆっくりと滴下し、室温まで徐々に昇温しながら 2 時間攪拌した。酢酸エチルで希釈し、有機層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣のアセトニトリル (30 mL) 溶液に 3-アミノペンタン (10 mL) を加えて 3 時間加熱還流した。酢酸エチルで希釈し、

有機層を水、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。析出した結晶を濾取し、標記化合物 (700 mg) を白色結晶として得た。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.89 (t, *J* = 7.6 Hz, 6H), 1.50-1.68 (m, 4H), 2.37 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 3.09 (t, *J* = 9.2 Hz, 2H), 3.67 (t, *J* = 9.2 Hz, 2H), 5.50-5.60 (m, 1H).

参考例 36 6-(2-ヒドロキシエチル)-2,5-ジメチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-オール

3-アミノ-5-メチルピラゾール (25.0 g, 0.26 mol)、α-アセチル-γ-ブチロラクトン (34.5 g, 0.27 mmol)、酢酸 (5 mL) のトルエン (350 mL) 溶液を3時間加熱還流した。室温まで冷却後、析出した結晶を濾取し、酢酸エチルで洗浄し、標記化合物 (48.0 g) を白色結晶として得た。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 2.24 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.57 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.42 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 5.83 (s, 1H).

参考例 37 7-クロロ-6-(2-クロロエチル)-2,5-ジメチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

6-(2-ヒドロキシエチル)-2,5-ジメチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-オール (10.0 g, 48 mmol)、オキシ塩化リン (45 mL, 0.48 mol) の *N,N*-ジメチルアニリン (50 mL) 溶液を室温で30分間、続いて120℃で1時間攪拌した。室温まで冷却後、激しく攪拌下、氷水にゆっくりと滴下し、室温まで徐々に昇温しながら2時間攪拌した。酢酸エチルで希釈し、有機層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (10%酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標記化合物 (6.5 g) を白色結晶として得た。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 2.54 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 3.31 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 3.72 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.44 (s, 1H).

参考例 38 8-(1-エチルプロピル)-2,5-ジメチル-7,8-ジヒドロ-6*H*-ピラゾロ[1,5-a]ピロロ[3,2-e]ピリミジン

7-クロロ-6-(2-クロロエチル)-2,5-ジメチルピラゾロ[1,5-a]

ピリミジン (4.0 g, 16 mmol)、3-アミノペンタン (40 mL) のアセトニトリル (120 mL) 溶液を9時間加熱還流した。減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (20% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標記化合物 (3.7 g) を白色結晶として得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0.90 (t, $J = 7.6$ Hz, 6H), 1.50-1.65 (m, 4H), 2.31 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 3.07 (t, $J = 9.2$ Hz, 2H), 3.65 (t, $J = 9.2$ Hz, 2H), 5.53-5.63 (m, 1H), 6.02 (s, 1H).

参考例 39. 8-(1-エチルプロピル)-3-ヨード-2,5-ジメチル-7,8-ジヒドロ-6H-ピラゾロ[1,5-a]ピロロ[3,2-e]ピリミジン

8-(1-エチルプロピル)-2,5-ジメチル-7,8-ジヒドロ-6H-ピラゾロ[1,5-a]ピロロ[3,2-e]ピリミジン (3.7 g, 15 mmol) の *N*, *N*-ジメチルホルムアミド (40 mL) 溶液に室温で *N*-ヨードスクシンイミド (3.5 g, 15 mmol) を加えて1時間攪拌した。ハイポ水を加えて酢酸エチルで希釈し、飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (20-40% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標記化合物 (4.37 g) を白色結晶として得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0.88 (t, $J = 7.6$ Hz, 6H), 1.48-1.66 (m, 4H), 2.37 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 3.09 (t, $J = 9.2$ Hz, 2H), 3.67 (t, $J = 9.2$ Hz, 2H), 5.48-5.60 (m, 1H).

参考例 40. 8-(1-エチルプロピル)-3-(1-エチニル)-2,5-ジメチル-7,8-ジヒドロ-6H-ピラゾロ[1,5-a]ピロロ[3,2-e]ピリミジン

8-(1-エチルプロピル)-3-ヨード-2,5-ジメチル-7,8-ジヒドロ-6H-ピラゾロ[1,5-a]ピロロ[3,2-e]ピリミジン (2.0 g, 5.29 mmol)、トリメチルシリルアセチレン (0.82 mL, 5.82 mmol)、 $\text{Cl}_2\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2$ (0.19 g, 0.26 mmol)、よう化銅 (I) (50 mg, 0.26 mmol) のトリエチルアミン (20 mL) 溶液を室温で2時間攪拌した。セライト濾過し、濾液を減圧下濃縮した。残渣のテトラヒドロフラン (20 mL) 溶液に室温でフッ化テトラメチルアンモニウム (1.0 M テトラヒドロフラン溶液 6.3 mL, 6.

3 mmol)を加えて10分間攪拌した。水を加えて酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(10-20%酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、標記化合物(727 mg)を淡褐色結晶として得た。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.88 (t, *J* = 7.6 Hz, 6H), 1.50-1.68 (m, 4H), 2.37 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 3.09 (t, *J* = 9.2 Hz, 2H), 3.40 (s, 1H), 3.67 (t, *J* = 9.2 Hz, 2H), 5.48-5.60 (m, 1H).

参考例41. 2-2-[8-(1-エチルプロピル)-2,5-ジメチル-7,8-ジヒドロ-6*H*-ピラゾロ[1,5-*a*]ピロロ[3,2-*e*]ピリミジン-3-イル]-1-エチルアニリン

8-(1-エチルプロピル)-3-(1-エチニル)-2,5-ジメチル-7,8-ジヒドロ-6*H*-ピラゾロ[1,5-*a*]ピロロ[3,2-*e*]ピリミジン(600 mg, 2.13 mmol)、2-ヨードアニリン(465 mg, 2.13 mmol)、Cl₂Pd(PPh₃)₂(75 mg, 0.11 mmol)、よう化銅(I)(20 mg, 0.11 mmol)のトリエチルアミン(6 mL)、*N,N*-ジメチルホルムアミド(3 mL)溶液を室温で3時間攪拌した。セライト濾過し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(30-50%酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、標記化合物(540 mg)を白色結晶として得た。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.90 (t, *J* = 7.6 Hz, 6H), 1.50-1.70 (m, 4H), 2.36 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 3.10 (t, *J* = 9.2 Hz, 2H), 3.68 (t, *J* = 9.2 Hz, 2H), 4.33-4.50 (m, 2H), 5.50-5.61 (m, 1H), 6.68 (dd, *J* = 7.6 Hz, 1.2 Hz, 1H), 6.70 (dt, *J* = 7.6 Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.07 (dt, *J* = 7.6 Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.39 (dd, *J* = 7.6 Hz, 1.2 Hz, 1H).

参考例42 8-(1-エチルプロピル)-2,5-ジメチル-7,8-ジヒドロ-6*H*-ピラゾロ[1,5-*a*]ピロロ[3,2-*e*]ピリミジン-3-カルバルデヒド

8-(1-エチルプロピル)-2,5-ジメチル-7,8-ジヒドロ-6*H*-ピラゾロ[1,5-*a*]ピロロ[3,2-*e*]ピリミジン(5.0 g, 20 mmol)の*N,N*-ジメチルホルムアミド(25 mL)溶液に室温でオキシ塩化リン(5.5 mL, 6

0 mmol) を加えて 1 時間攪拌した。反応溶液を 2 N 水酸化ナトリウム水溶液にゆっくりと注いで、室温で 30 分間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (50-70% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標記化合物 (6.48 g) を白色結晶として得た。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.90 (t, J = 7.6 Hz, 6H), 1.50-1.69 (m, 4H), 2.37 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 3.13 (t, J = 9.2 Hz, 2H), 3.71 (t, J = 9.2 Hz, 2H), 5.48-5.60 (m, 1H), 10.19 (s, 1H).

参考例 4-3 エチル 7-アミノ-3-メシチル-2,5-ジメチルピラゾロ [1,5-a] ピリミジン-6-カルボキシレート

4-メシチル-3-メチル-1H-5-ピラゾールアミン (2.5 g, 11.61 mmol)、エチル 2-シアノ-3-エトキシ-2-ブテノエート (2.13 g, 11.61 mmol) のエタノール (30 mL) 溶液に濃塩酸 (0.1 mL) を加え、18 時間加熱還流した。反応混合物をそのまま減圧下濃縮した。次いで水を加え、氷冷下 5 N 水酸化ナトリウム水溶液を加えて中和した。更に酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (15% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標記化合物 (835 mg) を得た。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.41 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 2.02 (s, 6H), 2.21 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 4.39 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 6.95 (s, 2H).

参考例 4-4 エチル 3-メシチル-2,5-ジメチル-7-オキソ-4,7-ジヒドロピラゾロ [1,5-a] ピリミジン-6-カルボキシレート

4-メシチル-3-メチル-1H-5-ピラゾールアミン (5 g, 23.22 mmol)、ジエチル 2-アセチルマロネート (4.7 g, 23.22 mmol) のキシレン (40 mL) 溶液に酢酸 (5 mL) を加え、7 時間加熱還流した。反応混合物をそのまま減圧下濃縮し、水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (20% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標記化合

物 (3 g) を得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.39 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 2.00 (s, 6H), 2.13 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.75 (s, 3H), 4.41 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 6.96 (s, 2H), 8.20 (br s, 1H).

参考例 45 エチル 7-クロロ-3-メシチル-2, 5-ジメチルピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-6-カルボキシレート

エチル 3-メシチル-2, 5-ジメチル-7-オキソ-4, 7-ジヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-6-カルボキシレート (3 g, 8.49 mmol) のオキシ塩化リン (80 g) 溶液に *N,N*-ジメチルアニリンを 5 滴加え、4 時間加熱還流した。反応混合物を氷に加えしばらく攪拌後、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (15-30% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標記化合物 (1.94 g) を得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.44 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.97 (s, 6H), 2.29 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 4.47 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 6.96 (s, 2H).

参考例 46 3-クロロ-6-メシチル-2, 4, 7-トリメチル-2 *H*-ジピラゾロ [1, 5-a: 4, 3-e] ピリミジン

エチル 7-クロロ-3-メシチル-2, 5-ジメチルピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-6-カルボキシレート (209 mg, 0.562 mmol) のエタノール (5 mL) 溶液にメチルヒドラジン (1 mL) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物をそのまま減圧下濃縮した。得られた粗化合物のオキシ塩化リン (14 g) 溶液に *N,N*-ジメチルアニリンを 2 滴加え、5 時間加熱還流した。反応混合物を氷に加えしばらく攪拌後、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (12% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標記化合物 (14 mg) を得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 2.02 (s, 6H), 2.34 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 3.28 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 7.01 (s, 2H).

参考例 47 エチル 7-シアノ-3-メシチル-2, 5-ジメチルピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-6-カルボキシレート

エチル 7-クロロ-3-メシチル-2, 5-ジメチルピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-6-カルボキシレート (1.1 g, 2.96 mmol) の *N, N*-ジメチルホルムアミド (10 mL) 溶液にテトラキス (トリフェニルフォスフィン) パラジウム (0) (691 mg, 0.592 mmol)、シアン化亜鉛 (402 mg, 3.25 mmol) を加え、150℃で4時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (15% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標記化合物 (1 g) を得た。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.49 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.96 (s, 6H), 2.35 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 3.13 (s, 3H), 4.52 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 7.00 (s, 2H).

参考例 48 3-メシチル-2, 5-ジメチルピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-6, 7-ジカルボン酸

エチル 7-シアノ-3-メシチル-2, 5-ジメチルピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-6-カルボキシレート (800 mg, 2.21 mmol) のエタノール (15 mL) 溶液に水酸化カリウム (441 mg, 11.04 mmol) を加え、2時間加熱還流した。反応混合物を減圧下濃縮し、水を加え、氷冷下 2N 塩酸を pH 1 になるまで加えた。酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮し、標記化合物 (780 mg) を得た。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.96 (s, 6H), 2.37 (s, 6H), 3.01 (s, 3H), 7.01 (s, 2H).

MS (ESI) *m/z* 354 MH⁺

参考例 49 6-(3-ヒドロキシヘキシル)-3-メシチル-2, 5-ジメチル-4, 7-ジヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-7-オン

3-アミノ-4-メシチル-5-メチルピラゾール (2 g, 9.29 mmol)、2-アセチル-5-プロピルプロピオラクトン (2.05 g, 11.1 mmol) をキシレン (40 mL) に懸濁し 16 時間加熱還流した。冷却後析出した結晶を濾取しジエチルエーテルで洗浄後、減圧下で乾燥し標記化合物 (1.54 g, 4.04 mmol) を白色

固体として得た。

^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 0.85 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 1.30-1.55 (m, 4H), 1.93 (s, 6H), 1.95 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.30-2.60 (m, 4H), 3.35-3.45 (m, 1H), 6.95 (s, 2H).

参考例 50 7-クロロ-6-(3-クロロヘキシル)-3-メシチル-2,5-ジメチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

6-(3-ヒドロキシヘキシル)-3-メシチル-2,5-ジメチル-4,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-オン (900 mg, 2.36 mmol) をトルエン (9 mL) に溶解し、塩化チオニル (0.18 mL, 2.48 mmol) を加え 80℃ で 1 時間攪拌した。析出した結晶を濾取しトルエンで洗浄後減圧下に乾燥し白色固体を得た。これをオキシ塩化リン (4 mL) に溶解し、*N,N*-ジメチルアニリン (0.4 mL) を加え 2 時間加熱還流した。オキシ塩化リンを減圧下に留去後、残渣に水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和重曹水、水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に濃縮し標記化合物 (850 mg, 2.03 mmol) を淡黄色油状物として得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0.96 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.42-1.55 (m, 1H), 1.56-1.66 (m, 1H), 1.72-1.84 (m, 2H), 1.88-1.99 (m, 1H), 1.99 (s, 6H), 2.00-2.10 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.86-2.96 (m, 1H), 3.08-3.17 (m, 1H), 4.00-4.08 (m, 1H), 6.98 (s, 2H).

参考例 51 2-(3-メシチル-2,5-ジメチル-7-オキソ-4,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-イル)アセトアルデヒド

6-(2-ヒドロキシアセチル)-3-メシチル-2,5-ジメチル-4,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-オン (2.65 g, 8.14 mmol) のジクロロメタン (200 mL) 溶液中にデス・マーチン試薬を室温下徐々に加え、3 時間攪拌した。反応混合物に飽和チオ硫酸ナトリウム溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (50% 酢酸エチル/ヘキサン、10% 酢酸エチル/メタノール) で精製し、標記化合物 (1.78 g) を黄色非晶質として得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 2.01 (s, 6H), 2.05 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 3.60 (s, 2H), 6.76 (s, 2H), 9.64 (s, 1H).

参考例 5.2 エチル 4-(3-メシチル-2, 5-ジメチル-7-オキソ-4, 7-ジヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-6-イル) ブタノエイト

窒素気流下中、トリエチルフォスフォノアセテート (5.9 mL, 29.7 mmol)、のジメチルホルムアミド (150 mL) 溶液中に、水素化ナトリウム (900 mg, 22.5 mmol) を加え、室温で 10 分撹拌する。その後、2-(3-メシチル-2, 5-ジメチル-7-オキソ-4, 7-ジヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-6-イル) アセトアルデヒド (2.4 g, 7.4 mmol)、を加え室温で 2 時間撹拌する。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (25% - 100% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、オレフィン体 (2.5 g) を得た。その生成物をメタノール (200 mL) に溶かし、含水パラジウム-カーボン (2.5 g) を加え、水素雰囲気下 3 日間撹拌する。セライト濾過した後減圧下濃縮し、残差をジエチルエーテルにて洗い、標記化合物 (1.2 g) を白色結晶として得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.25 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.80-1.90 (m, 2H), 2.01 (s, 6H), 2.10 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.40 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.57 (dd, $J = 7.6, 9.6$ Hz, 2H), 4.11 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 6.87 (s, 2H), 9.02 (br s, 1H)

参考例 5.3 エチル 4-(7-(ブチル)-3-メシチル-2, 5-ジメチルピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-6-イル) ブタノエイト

エチル 4-(3-メシチル-2, 5-ジメチル-7-オキソ-4, 7-ジヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-6-イル) ブタノエイト (700 mg, 1.77 mmol)、にオキシ塩化リン (11.3 g) と *N,N*-ジメチルアニリン (3 滴)、を加え、1.5 時間加熱還流した。反応後氷水にて処理後、炭酸カリウムにて中和し、酢酸エチルで抽出をし、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。この反応残差をアセトニトリル (5 mL) に溶かし、*n*-ブチルアミン (2 mL) を加え、6 時間加熱還流した。反応後水にて処理後、炭酸カリウムにて中和し、酢酸エチルで抽出をし、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラ

フイー（１０％－２５％酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、標記化合物（２．５ｇ）を黄色油状物として得た。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.01 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 1.28 (dt, J = 0.8, 7.6 Hz, 3H), 1.50-1.55 (m, 2H), 1.72-1.82 (m, 2H), 1.82-1.92 (m, 2H), 2.02 (s, 6H), 2.20 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.44 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.71-2.76 (m, 2H), 3.74 (dd, J = 6.8, 13.2 Hz, 2H), 4.17 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 6.26 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 6.94 (s, 2H).

参考例 5 4 4-(7-(ブチル)-3-メシチル-2, 5-ジメチルピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-6-イル)-1-ブタノール

窒素気流下、エチル 4-(7-(ブチル)-3-メシチル-2, 5-ジメチルピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-6-イル)ブタノエイト（３２０mg、０．７１mmol）のテトラヒドロフラン（１０mL）に１．０Mジイソブチルアルミニウムハイドライド／ヘキサン溶液を滴下加え、３０分撹拌した。セライトを加えた後、酢酸エチルと水を滴下処理し、不溶物を濾去した。酢酸エチルで抽出をし、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮し、標記化合物（３２０mg）を褐色油状物として得た。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.01 (s, 3H), 1.46-1.57 (m, 2H), 1.60-1.70 (m, 3H), 1.72-1.83 (m, 3H), 2.02 (s, 6H), 2.20 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.71-2.76 (m, 2H), 3.60-3.71 (m, 4H), 6.25 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 6.94 (s, 2H).

参考例 5 5 N-ブチル-N-(6-(4-クロロブチル)-3-メシチル-2, 5-ジメチルピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-6-イル)アミン

4-(7-(ブチル)-3-メシチル-2, 5-ジメチルピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-6-イル)-1-ブタノール（３２０mg、０．７８mmol）にオキシ塩化リン（１１．３g）とN,N-ジメチルアニリン（３適）、加え、０．５時間加熱還流した。反応後氷水にて処理後、炭酸カリウムにて中和し、酢酸エチルで抽出をし、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ（１０％－１５％ 酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、標記化合物（２５４mg）を淡黄色油状物として得た。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.02 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 1.48-1.58 (m, 2H), 1.60-1.84

(m, 4H), 1.86-1.96 (m, 2H), 2.02 (s, 6H), 2.20 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.74 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 2.60-3.67 (m, 4H), 6.26 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 6.95 (s, 2H).

参考例 56 3-((E)-1-[3-メチル-1-(2,4,6-トリクロロフェニル)-1H-5-ピラゾリル]アミノエチリデン)テトラヒドロ-2-フラン

3-アミノ-2-(2,4,6-トリクロロフェニル)-5-メチルピラゾール (1 g, 3.62 mmol) をエタノール (10 mL) に溶解し、 α -アセチル- γ -ブチロラクトン (0.409 mL, 3.80 mmol) を加え 2 日間加熱環流した。エタノールを減圧下で留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (10% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製することにより標記化合物 (700 mg, 1.80 mmol) を淡黄色油状物として得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 2.06 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.85 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 4.30 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 5.90 (s, 1H), 7.47 (s, 2H), 9.77 (brs, 1H).

参考例 57 4-クロロ-5-(2-クロロエチル)-3,6-ジメチル-1-(2,4,6-トリクロロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

3-((E)-1-[3-メチル-1-(2,4,6-トリクロロフェニル)-1H-5-ピラゾリル]アミノエチリデン)テトラヒドロ-2-フラン (500 mg, 1.29 mmol) をオキシ塩化リン (4 mL) に溶解し、2 時間加熱環流した。オキシ塩化リンを減圧下に留去後、残渣に水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和重曹水、水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に濃縮し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (10% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製することにより標記化合物 (166 mg, 0.392 mmol) を淡黄色油状物として得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 2.66 (s, 3H), 2.79 (s, 3H), 3.39 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.72 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.52 (s, 2H).

参考例 58 5-メシチル-2-メチル-4-ニトロ-1H-イミダゾール

5-ブロモ-2-メチル-4-ニトロイミダゾール (5.0 g, 24 mmol)、メシチルホウ酸 (3.96 g, 24 mmol)、Pd(PPh_3)₄ (1.4 g, 1.2 mmol)

o 1)、水酸化バリウム八水和物 (19.1 g、61 mmol) の2, 2-ジメトキシエタン (150 mL)、水 (25 mL) 溶液を4時間加熱環流した。セライト濾過し、濾液を酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。析出した結晶を酢酸エチルで洗浄し、標記化合物 (4.17 g) を白色結晶として得た。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 1.97 (s, 6H), 2.27 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 6.97 (s, 2H).

参考例 59. 3-(2-ヒドロキシエチル)-8-メシチル-2, 6-ジメチルイミダゾ [1, 5-a] ピリミジン-4-オール

5-メシチル-2-メチル-4-ニトロ-1*H*-イミダゾール (2.1 g、8.56 mmol)、 α -アセチル- γ -ブチロラクトン (1.21 g、9.42 mmol)、鉄粉 (2.39 g、42.8 mmol) のエタノール (40 mL)、酢酸 (10 mL) 溶液を80℃で1日攪拌した。セライト濾過し、減圧下濃縮した。析出した結晶を酢酸エチルで洗浄し、標記化合物 (0.95 g) を白色結晶として得た。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 2.05 (s, 6H), 2.30 (s, 6H), 2.71 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.85 (s, 3H), 3.68 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 6.95 (s, 2H).

参考例 60. 3-(2-クロロエチル)-8-メシチル-2, 6-ジメチルイミダゾ [1, 5-a] ピリミジン-4-オール

3-(2-ヒドロキシエチル)-8-メシチル-2, 6-ジメチルイミダゾ [1, 5-a] ピリミジン-4-オール (500 mg、1.54 mmol) のトルエン (5 mL) 溶液に80℃で塩化チオニル (112 mL、1.54 mmol) を加えて1時間攪拌した。室温まで冷却し、析出した結晶をジエチルエーテルで洗浄し、標記化合物 (360 mg) を淡褐色結晶として得た。

¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 2.15 (s, 6H), 2.35 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 3.00 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.09 (s, 3H), 3.76 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 7.08 (s, 2H).

参考例 61. 4-クロロ-3-(2-クロロエチル)-8-メシチル-2, 6-ジメチルイミダゾ [1, 5-a] ピリミジン

3-(2-クロロエチル)-8-メシチル-2, 6-ジメチルイミダゾ [1, 5-a]

ピリミジン-4-オール (200 mg、0.58 mmol)、*N,N*-ジメチルアニリン (0.3 mL) のオキシ塩化リン (3 mL) 溶液を6時間加熱環流した。減圧下濃縮し、残渣のアセトニトリル (5 mL) 溶液に3-アミノペンタン (2 mL) を加えて80℃で3時間攪拌した。水を加えて酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (10-20% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標記化合物 (139 mg) を淡黄色結晶として得た。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 2.08 (s, 6H), 2.30 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 3.05 (s, 3H), 3.21 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 3.71 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.92 (s, 2H).

参考例 6 2 4-クロロ-3-(2-クロロエチル)-8-ヨード-2-メチルキノリン

2-ヨードアニリン (25 g、114 mmol)、 α -アセチル- γ -ブチロラクトン (43.8 g、342 mmol) をエタノール (250 mL) に溶解し2日間加熱環流した。溶媒を留去しジエチルエーテルを加え結晶化させた。結晶を濾取し減圧下に乾燥することにより淡黄色固体 (28 g) を得た。これをオキシ塩化リン (60 mL) に溶解し、3時間加熱環流した。オキシ塩化リンを減圧下に留去後、残渣に水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和重曹水、水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に濃縮し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (3% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製することにより標記化合物 (19 g、50.0 mmol) を褐色結晶として得た。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 2.90 (s, 3H), 3.50 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 3.76 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 7.28 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.19 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.33 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H).

参考例 6 3 1-(1-エチルプロピル)-6-ヨード-4-メチル-2,3-ジヒドロ-1*H*-ピロロ[3,2-*c*]キノリン

4-クロロ-3-(2-クロロエチル)-8-ヨード-2-メチルキノリン (900 mg、2.46 mmol) を3-アミノペンタン (10 mL) に溶解し、*p*-トルエンスルホン酸 (900 mg) を加え200℃で6時間封管した。反応混合物に水を加え

酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に濃縮し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（10%酢酸エチル／ヘキサン）で精製することにより標記化合物（450mg、1.18mmol）を白色結晶体として得た。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.93 (t, J = 7.6 Hz, 6H), 1.48-1.70 (m, 4H), 2.55 (s, 3H), 3.08 (t, J = 9.6 Hz, 3H), 3.70 (t, J = 9.6 Hz, 3H), 4.18-4.26 (m, 1H), 6.92 (dd, J = 7.6, 8.4 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 1.0, 8.4 Hz, 1H), 8.16 (dd, J = 1.0, 7.6 Hz, 1H).

参考例 64 1-(1-エチルプロピル)-6-ヨード-4-メチル-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン

1-(1-エチルプロピル)-6-ヨード-4-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン（450mg、1.18mmol）をトルエン（10mL）に溶解し活性化された二酸化マンガン（4.95g）を加え40℃で一晩加熱した。反応混合物をセライト濾過し酢酸エチルで洗浄した。濾液を減圧下に濃縮し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（5%酢酸エチル／ヘキサン）で精製することにより標記化合物（334mg、0.884mmol）を白色油状物として得た。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 2.90 (s, 3H), 3.50 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 3.76 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 7.28 (t, J = 8.0 Hz, 3H), 8.19 (d, J = 8.0 Hz, 3H), 8.33 (d, J = 8.0 Hz, 3H).

参考例 65 2-メシチル-3-ニトロピリジン

2-クロロ-3-ニトロピリジン（5.0g、31.5mmol）、メシチルホウ酸（5.65g、34.7mmol）、Pd(PPh₃)₄（1.82g、1.58mmol）、水酸化バリウム八水和物（14.9g、47.3mmol）の2,2-ジメトキシエタン（150mL）、水（25mL）溶液を1日間加熱環流した。セライト濾過し、濾液を酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（10%酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、標記化合物（5.99g）を淡黄色油状物として得た。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.95 (s, 6H), 2.32 (s, 3H), 6.92 (s, 2H), 7.51 (dd, J

= 8.0 Hz, 4.8 Hz, 1H), 8.31 (dd, J = 8.0 Hz, 1.2 Hz, 1H), 8.36 (dd, J = 4.8 Hz, 1.2 Hz, 1H).

参考例 6 6 2-メシチル-3-ピリジナミン

2-メシチル-3-ニトロピリジン (5.99 g, 23 mmol) のエタノール (120 mL) 溶液に室温でパラジウム-炭素 (10%, 0.6 g) を加えて、水素雰囲気下で1日間攪拌した。セライト濾過し、減圧下濃縮し、標記化合物 (5.2 g) を白色結晶として得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 2.01 (s, 6H), 2.31 (s, 3H), 6.94 (s, 2H), 7.05 (dd, J = 8.0 Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 8.0 Hz, 4.4 Hz, 1H), 8.36 (dd, J = 4.4 Hz, 1.6 Hz, 1H).

参考例 6 7 3-1-[(2-メシチル-3-ピリジル) アミノ] エチリデンテトラヒドロ-2-フラン

2-メシチル-3-ピリジナミン (3.9 g, 18 mmol)、 α -アセチル- γ -ブチロラクトン (4.7 g, 37 mmol) のトルエン (80 mL) 溶液に *p*-トルエンスルホン酸-水和物 (3.9 mg, 0.20 mmol) を加え、Dean-Stark 装置を用いて水を除去しながら7日間加熱還流した。減圧下濃縮し、得られた結晶を60%ジエチルエーテル/酢酸エチルで洗浄し、標記化合物 (3.74 g) を白色結晶として得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.97 (s, 6H), 2.03 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.82 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 4.26 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 6.93 (s, 2H), 7.25 (dd, J = 8.0 Hz, 4.8 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 8.0 Hz, 1.2 Hz, 1H), 8.46 (dd, J = 4.8 Hz, 1.2 Hz, 1H), 9.46 (s, 1H).

参考例 6 8 4-クロロ-3-(2-クロロエチル)-8-メシチル-2-メチル[1,7]ナフチリジン

3-1-[(2-メシチル-3-ピリジル) アミノ] エチリデンテトラヒドロ-2-フラン (2.0 g, 6.20 mmol) のオキシ塩化リン (8.0 mL) 溶液を120℃で1時間攪拌した。室温まで冷却後、激しく攪拌下、氷水にゆっくりと滴下し、室温まで徐々に昇温しながら1時間攪拌した。酢酸エチルで希釈し、有機層を飽和食塩水で洗

い、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（0-2%酢酸エチル/ヘキサン）で精製し、標記化合物（500mg）を白色結晶として得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.87 (s, 6H), 2.36 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 3.50 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 3.79 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 6.96 (s, 2H), 7.96 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.73 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H).

参考例 69 *tert*-ブチル *N*-(3-ピリジル) カルバメート

3-アミノピリジン（34.2g、0.36mol）のテトラヒドロフラン（800mL）溶液に室温でナトリウムビス（トリメチルシリル）アミド（1.0Mテトラヒドロフラン溶液800mL、0.80M）を加えて2時間攪拌し、ジ-*tert*-ブチルジカルボナートのテトラヒドロフラン（200mL）溶液を加えて30分間攪拌した。水を加えて酢酸エチルで希釈し、有機層を1N塩酸、水、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。析出した結晶をヘキサンで洗浄し、標記化合物（55.0g）を白色結晶として得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.52 (s, 9H), 6.85 (br s, 1H), 7.24 (ddd, $J = 8.4$ Hz, 4.8 Hz, 0.8 Hz, 1H), 7.95-8.04 (m, 1H), 8.28 (dd, $J = 4.8$ Hz, 1.6 Hz, 1H), 8.35 (dd, $J = 2.8$ Hz, 0.8 Hz, 1H).

参考例 70 *tert*-ブチル *N*-(4-ヨード-3-ピリジル) カルバメート

tert-ブチル *N*-(3-ピリジル) カルバメート（51.8g、0.27mol）、テトラメチルエチレンジアミン（96.6mL、0.64mol）のジエチルエーテル（1.5L）溶液に-78℃で*n*-ブチルリチウム（1.6Mヘキサン溶液400mL、0.64mol）を加えて-20℃で2.5時間攪拌した。再び-78℃に冷却し、ヨウ素（94.8g、0.37mol）のジエチルエーテル（200mL）溶液を加えて室温まで昇温しながら1日間攪拌した。水を加えてジエチルエーテルで抽出し、有機層をハイポ水、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。析出した結晶をヘキサンで洗浄し、標記化合物（53.0g）を白色結晶として得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.54 (s, 9H), 6.67 (br s, 1H), 7.69 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 9.14 (s, 1H).

参考例 7 1 tert-ブチル N-(4-メシチル-3-ピリジル) カルバメート

tert-ブチル N-(4-ヨード-3-ピリジル) カルバメート (20.0 g、62 mmol)、メシチルホウ酸 (10.2 g、62 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (3.6 g、3.12 mmol)、水酸化バリウム八水和物 (49.3 g、47.3 mmol) の 1, 2-ジメトキシエタン (400 mL)、水 (67 mL) 溶液を 6 時間加熱環流した。セライト濾過し、濾液を酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮し、標記化合物 (22.3 g 含不純物) を淡褐色結晶として得た。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.46 (s, 9H), 1.95 (s, 6H), 2.36 (s, 3H), 5.95 (br s, 1H), 6.97 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.00 (s, 2H), 8.35 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 9.42 (s, 1H).

参考例 7 2 4-メシチル-3-ピリジナミン

tert-ブチル N-(4-メシチル-3-ピリジル) カルバメート (19.5 g、62 mmol) の酢酸エチル (100 mL) 溶液に室温で 4 N 塩酸・酢酸エチル溶液 (100 mL) を加えて 1 時間攪拌した。5 N 水酸化ナトリウム水溶液で中和し、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (20% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標記化合物 (500 mg) を白色結晶として得た。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 2.00 (s, 6H), 2.33 (s, 3H), 3.53 (br s, 2H), 6.88 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.97 (s, 2H), 8.06 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H).

参考例 7 3 3-1-[(4-メシチル-3-ピリジル) アミノ] エチリデンテトラヒドロ-2-フラン

4-メシチル-3-ピリジナミン (5.0 g、24 mmol)、α-アセチル-γ-ブチロラクトン (6.0 g、47 mmol) のトルエン (100 mL) 溶液に p-トルエンスルホン酸一水和物 (0.2 g、1.18 mmol) を加え、Dean-Stark 装置を用いて水を除去しながら 3 日間加熱還流した。減圧下濃縮し、得られた結晶を 60% ジエチルエーテル/酢酸エチルで洗浄し、標記化合物 (6.0 g) を白色結晶として得た。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.97 (s, 6H), 2.08 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.83 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.27 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.97 (s, 2H), 7.12 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.40 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 9.44 (s, 1H).

参考例 7 4 4-クロロ-3-(2-クロロエチル)-8-メシチル-2-メチル [1, 5] ナフチリジン

3-1-[(4-メシチル-3-ピリジル) アミノ] エチリデンテトラヒドロ-2-フランोन (2.0 g, 6.20 mmol), オキシ塩化リン (5.8 mL, 6.2 mmol), *N,N*-ジメチルアニリン (9.8 mL, 0.78 mmol), トリエチルメチルアンモニウムクロリド (0.94 g, 6.20 mmol) のアセトニトリル (1.0 mL) 溶液を 24 時間加熱環流した。室温まで冷却後、激しく攪拌下、氷水にゆっくりと滴下し、室温まで徐々に昇温しながら 1 時間攪拌した。酢酸エチルで希釈し、有機層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (10% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標記化合物 (500 mg) を白色結晶として得た。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.87 (s, 6H), 2.39 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 3.52 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 3.82 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.99 (s, 2H), 7.45 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 9.04 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H).

参考例 7 5 1-(1-エチルプロピル)-6-メシチル-4-メチル-2, 3-ジヒドロ-1*H*-ピロロ [3, 2-*c*] [1, 5] ナフチリジン

4-クロロ-3-(2-クロロエチル)-8-メシチル-2-メチル [1, 5] ナフチリジン (150 mg, 0.42 mmol) の 3-アミノペンタン (7.5 mL) 溶液を封管中 200 °C で 4 時間攪拌した。減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (30-50% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標記化合物 (52 mg) を白色結晶として得た。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.96 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H), 1.55-1.70 (m, 4H), 1.92 (s, 6H), 2.32 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 3.08 (t, *J* = 9.6 Hz, 2H), 3.72 (t, *J* = 9.6 Hz, 2H), 5.86-5.98 (m, 1H), 6.97 (s, 2H), 7.14 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 8.58 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H).

参考例 7 6 1-メシチル-2-メチル-3-ニトロベンゼン

2-ブロモ-6-ニトロトルエン (10.0 g, 46 mmol)、メシチルホウ酸 (8.3 g, 51 mmol)、Pd (PPh₃)₄ (2.7 g, 2.31 mmol)、水酸化バリウム八水和物 (21.9 g, 69 mmol) の 2, 2-ジメトキシエタン (300 mL)、水 (50 mL) 溶液を 6 時間加熱環流した。セライト濾過し、濾液を酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (0-1% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標記化合物 (11.0 g) を白色結晶として得た。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.90 (s, 6H), 2.15 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 6.96 (s, 2H), 7.28 (dd, *J* = 7.6 Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.38 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.84 (dd, *J* = 7.6 Hz, 1.2 Hz, 1H).

参考例 7 7 3-メシチル-2-メチルアニリン

1-メシチル-2-メチル-3-ニトロベンゼン (11.0 g, 43 mmol) のエタノール (220 mL) 溶液に室温でパラジウム-炭素 (10%, 1.1 g) を加えて、水素雰囲気下で 1 日間攪拌した。セライト濾過し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (10% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標記化合物 (8.2 g) を白色結晶として得た。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.80 (s, 3H), 1.94 (s, 6H), 2.33 (s, 3H), 3.60-3.75 (br s, 2H), 6.49 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.69 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.93 (s, 2H), 7.08 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H).

参考例 7 8 3-[1-(3-メシチル-2-メチルアニリノ)エチリデン]テトラヒドロ-2-フラノン

3-メシチル-2-メチルアニリン (5.0 g, 22 mmol)、α-アセチル-γ-ブチロラクトン (14.2 g, 0.11 mol) のエタノール (100 mL) 溶液を 3 日間加熱還流した。減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (10% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標記化合物 (7.08 g) を白色結晶として得た。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.88 (s, 3H), 1.90 (s, 9H), 2.33 (s, 3H), 2.92 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.36 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.91 (dd, *J* = 7.6 Hz, 1.2 Hz, 1H), 6.94

(s, 2H), 7.04 (dd, $J = 7.6$ Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.22 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 9.80 (s, 1H).

参考例 7 9 4-クロロ-3-(2-クロロエチル)-7-メシチル-2, 8-ジメチルキノリン

3-[1-(3-メシチル-2-メチルアニリノ)エチリデン]テトラヒドロ-2-フランोन (2.0 g, 5.96 mmol) のオキシ塩化リン (5.6 mL) 溶液を 120°C で 2 時間攪拌した。室温まで冷却後、激しく攪拌下、氷水にゆっくりと滴下し、室温まで徐々に昇温しながら 1 時間攪拌した。酢酸エチルで希釈し、有機層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (0-5% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標記化合物 (210 mg) を白色結晶として得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.90 (s, 6H), 2.36 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.90 (s, 3H), 3.52 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.79 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.98 (s, 2H), 7.29 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H).

参考例 8 0 3-[1-(3-ヨードアニリノ)エチリデン]テトラヒドロ-2-フラン

3-ヨードアニリン (5.0 g, 23 mmol)、 α -アセチル- γ -ブチロラクトン (14.6 g, 0.11 mol) のエタノール (100 mL) 溶液を 7 日間加熱還流した。減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (10% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標記化合物 (7.54 g) を白色結晶として得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 2.03 (s, 3H), 2.90 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 4.36 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.99-7.07 (m, 2H), 7.41-7.48 (m, 2H), 9.96 (s, 1H).

参考例 8 1 4-クロロ-3-(2-クロロエチル)-7-ヨード-2-メチルキノリン

3-[1-(3-ヨードアニリノ)エチリデン]テトラヒドロ-2-フラン (3.0 g, 9.12 mmol) のオキシ塩化リン (8.5 mL) 溶液を 2 時間加熱還流した。室温まで冷却後、激しく攪拌下、氷水にゆっくりと滴下し、室温まで徐々に昇温しながら 1 時間攪拌した。酢酸エチルで希釈し、有機層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネ

シウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（50% 塩化メチレン／ヘキサン）で精製し、標記化合物（821mg）を白色結晶として得た。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 2.82 (s, 3H), 3.46 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 3.76 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.83 (dd, J = 8.8 Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 1.2 Hz, 1H)。

参考例 82 1-(1-エチルプロピル)-7-ヨード-4-メシチル-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン

4-クロロ-3-(2-クロロエチル)-7-ヨード-2-メチルキノリン（300mg、0.82mmol）の3-アミノペンタン（10.0mL）溶液を封管中200℃で8時間攪拌した。減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（10-70%酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、標記化合物（39mg）を淡黄色油状物として得た。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.97 (t, J = 7.6 Hz, 6H), 1.68-1.86 (m, 4H), 2.70 (s, 3H), 3.12 (t, J = 9.6 Hz, 2H), 3.88 (t, J = 9.6 Hz, 2H), 4.33-4.82 (m, 1H), 7.66 (dd, J = 9.2 Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.89 (d, J = 1.2 Hz, 1H)。

参考例 83 1-(1-エチルプロピル)-7-ヨード-4-メチル-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン

1-(1-エチルプロピル)-7-ヨード-4-メシチル-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン（39mg、0.10mmol）のトルエン（4.0mL）、塩化メチレン（4.0mL）溶液に活性化された二酸化マンガンを加えて1日間加熱環流した。セライト濾過し、減圧下濃縮し、標記化合物（32mg）を淡黄色結晶として得た。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.87 (t, J = 7.6 Hz, 6H), 1.90-2.12 (m, 4H), 2.90 (s, 3H), 4.92-5.00 (m, 1H), 6.83 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 8.8 Hz, 1.2 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.61 (d, J = 1.2 Hz, 1H)。

実施例 1 8-(1-エチルプロピル)-3-メシチル-2,5-ジメチル-7,8-ジヒドロ-6H-ピラゾロ[1,5-a]ピロロ[3,2-e]ピリミジン塩酸塩

7-クロロ-6-(2-クロロエチル)-3-メシチル-2,5-ジメチルピラゾロ

[1, 5-*a*] ピリミジン (1.5 g, 4.14 mmol)、3-アミノペンタン (3 mL) のメチルエチルケトン (15 mL) 溶液を1時間加熱還流した。3-アミノペンタン (6 mL) を加えさらに4.5時間加熱還流した。反応混合物に水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (10-50% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標記化合物 (1.02 g) を淡黄色油状物として得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0.95 (t, $J = 4.8$ Hz, 6H), 1.54-1.70 (m, 4H), 2.02 (s, 6H), 2.16 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 3.08 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 3.68 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 5.60-5.69 (m, 1H), 6.94 (s, 2H).

前記 8-(1-エチルプロピル)-3-メシチル-2,5-ジヒドロ-6*H*-ピラゾロ [1, 5-*a*] ピロロ [3, 2-*e*] ピリミジン (1.02 g, 2.71 mmol) をエーテルに溶かし、塩化水素酸の1モルエーテル溶液 (2.71 mL) をゆっくり加えた。生じた結晶をろ取し、エーテルで洗浄し乾燥して標記化合物 (1.09 g) を白色結晶として得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0.95 (t, $J = 7.6$ Hz, 6H), 1.64 (dq, $J = 6.0, 7.6$ Hz, 4H), 2.02 (s, 6H), 2.16 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 3.08 (t, $J = 9.2$ Hz, 2H), 3.67 (t, $J = 9.2$ Hz, 2H), 5.64 (quint, 6.0 Hz 1H), 6.93 (s, 2H).

MS (ESI) m/z 377 MH^+

前記実施例 1 に記載の方法に準じて実施例 2 ないし 65 の化合物を合成した。

実施例 2 8-ブチル-3-メシチル-2,5-ジメチル-7,8-ジヒドロ-6*H*-ピラゾロ [1, 5-*a*] ピロロ [3, 2-*e*] ピリミジン 塩酸塩

白色結晶

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0.94 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.38 (tq, $J = 7.2, 8.0$ Hz, 2H), 1.75 (tt, $J = 8.0, 7.2$ Hz, 2H), 1.93 (s, 6H), 2.07 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 3.10 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 4.10 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 4.29 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.01 (s, 2H).

MS (ESI) m/z 363 MH^+

実施例 3 *N*-5-[2,5-ジメチル-8-(1-プロピルブチル)-7,8-ジヒ

ドロー6 H-ピラゾロ [1, 5-a] ピロロ [3, 2-e] ピリミジン-3-イル]-
4-メチル-2-ピリジル-N, N-ジメチルアミン 塩酸塩

白色結晶

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.97 (t, J = 6.8 Hz, 6H), 1.20-1.70 (m, 8H), 2.25 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 3.17 (br s, 2H), 3.40 (s, 6H), 3.95 (t, J = 9.6 Hz, 2H), 5.91-6.01 (m, 1H), 6.78 (s, 1H), 8.00 (s, 1H).

実施例4 N-5-[8-(1-エチルプロピル)-2, 5-ジメチル-7, 8-ジヒ
ドロー6 H-ピラゾロ [1, 5-a] ピロロ [3, 2-e] ピリミジン-3-イル]-
4-メチル-2-ピリジル-N, N-ジメチルアミン 塩酸塩

白色結晶

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.89-1.05 (m, 6H), 1.50-1.85 (m, 4H), 2.26 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 3.12-3.25 (m, 2H), 3.40 (s, 6H), 3.94 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 5.71-5.85 (m, 1H), 6.78 (s, 1H), 7.99 (s, 1H).

実施例5 8-シクロペンチル-3-メシチル-2, 5-ジメチル-7, 8-ジヒドロ
-6 H-ピラゾロ [1, 5-a] ピロロ [3, 2-e] ピリミジン

灰白色非晶質

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.65-1.82 (m, 6H), 1.92-2.06 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 3.06 (t, J = 9.2 Hz, 2H), 3.78 (t, J = 9.2 Hz, 2H), 6.04-6.15 (m, 1H), 6.94 (s, 2H).

MS (ESI) m/z 375 MH⁺

実施例6 3-メシチル-2, 5-ジメチル-8-(1-プロピルブチル)-7, 8-
ジヒドロ-6 H-ピラゾロ [1, 5-a] ピロロ [3, 2-e] ピリミジン 塩酸塩

褐色結晶

¹H NMR (400MHz, DMSO-D₆) δ 0.88 (t, J = 7.2 Hz, 6H), 1.22-1.36 (m, 4H), 1.54-1.64 (m, 2H), 1.64-1.76 (m, 2H), 1.93 (s, 6H), 2.07 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 3.12 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 3.99 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 5.82-5.90 (m, 1H), 7.01 (s, 2H), 12.79 (br s, 1H).

MS (ESI) m/z 405 MH⁺

実施例 7 4-[2-(3-メシチル-2, 5-ジメチル-7, 8-ジヒドロ-6H-ピラゾロ[1, 5-a]ピロロ[3, 2-e]ピリミジン-8-イル)エチル]モルホリン

黄色油状物

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 2.01 (s, 6H), 2.15 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.59 (br s, 4H), 2.73 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.10 (t, J = 9.2 Hz, 2H), 3.64 (t, J = 4.4 Hz, 4H), 3.85 (J = 9.2 Hz, 2H), 4.36 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 6.94 (s, 2H).

実施例 8 8-(1-エチルプロピル)-2, 5-ジメチル-3-(3-メチル-2-ナフチル)-7, 8-ジヒドロ-6H-ピラゾロ[1, 5-a]ピロロ[3, 2-e]ピリミジン 塩酸塩

白色結晶

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.93-1.10 (m, 6H), 1.55-1.87 (m, 4H), 2.24 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 3.10-3.27 (m, 2H), 3.87-4.05 (m, 2H), 5.88 (br s, 1H), 7.33-7.48 (m, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.73-7.83 (m, 3H).

実施例 9 2, 5-ジメチル-3-(3-メチル-2-ナフチル)-8-(1-プロピルプロピル)-7, 8-ジヒドロ-6H-ピラゾロ[1, 5-a]ピロロ[3, 2-e]ピリミジン 塩酸塩

白色結晶

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ (ppm) 0.93-1.05 (m, 6H), 1.23-1.78 (m, 8H), 2.24 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 3.10-3.23 (m, 2H), 3.90-4.00 (m, 2H), 6.00-6.10 (m, 1H), 7.35-7.48 (m, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.73-7.83 (m, 3H).

実施例 10 3-メシチル-2, 5-ジメチル-8-(2, 2, 6, 6-テトラメチル-4-ピペリジル)-7, 8-ジヒドロ-6H-ピラゾロ[1, 5-a]ピロロ[3, 2-e]ピリミジン

白色結晶

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.21 (s, 6H), 1.42 (s, 6H), 1.40-1.60 (m, 2H), 1.85 (dd, J = 12.0, 2.8 Hz, 2H), 2.03 (s, 6H), 2.15 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 3.05 (t, J = 9.2 Hz, 2H), 3.75 (t, J = 9.2 Hz, 2H), 6.20 (tt, J = 12.0, 2.8 Hz,

1H), 6.94 (s, 2H).

MS (ESI) m/z 446 MH^+

実施例 1 1 8-イソプロピル-3-メシチル-2, 5-ジメチル-7, 8-ジヒドロ-6H-ピラゾロ [1, 5-a] ピロロ [3, 2-e] ピリミジン 塩酸塩

灰白固体

1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 1.36 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H), 1.93 (s, 6H), 2.07 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 3.08 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 4.08 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 5.93 (hept., $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.00 (s, 2H), 12.69 (s, 1H).

MS (ESI) m/z 349 MH^+

実施例 1 2 9-(1-エチルプロピル)-3-メシチル-2, 5-ジメチル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピリド [3, 2-e] ピリミジン

白色非晶質

1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 0.94 (t, $J = 7.6$ Hz, 6H), 1.60-1.73 (m, 4H), 1.96-2.05 (m, 2H), 2.03 (s, 6H), 2.18 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.68 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.32 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 6.04-6.12 (m, 1H), 6.94 (s, 2H).

実施例 1 3 8-(1-エチルプロピル)-3-メシチル-2, 5, 7-トリメチル-7, 8-ジヒドロ-6H-ピラゾロ [1, 5-a] ピロロ [3, 2-e] ピリミジン

白色結晶

1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 0.82 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.13 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.39 (d, $J = 5.6$ Hz, 3H), 1.60-1.90 (m, 4H), 2.03 (s, 6H), 2.17 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.52-2.62 (m, 1H), 3.34-3.62 (m, 1H), 4.07-4.22 (m, 1H), 5.45 (br s, 1H), 6.93 (s, 2H).

実施例 1 4 3-(4-ブロモフェニル)-8-(1-エチルプロピル)-2, 5-ジメチル-7, 8-ジヒドロ-6H-ピラゾロ [1, 5-a] ピロロ [3, 2-e] ピリミジン

白色結晶

1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 0.93 (t, $J = 7.5$ Hz, 6H), 1.50-1.75 (m, 4H), 2.35 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 3.10 (t, $J = 9.2$ Hz, 2H), 3.68 (t, $J = 9.2$ Hz, 2H), 5.55-5.70

(m, 1H), 7.52 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.66 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H).

MS (ESI) m/z 415 MH^+

実施例 15 3-(4-プロモフェニル)-8-[1-(メトキシメチル)プロピル]-2,5-ジメチル-7,8-ジヒドロ-6H-ピラゾロ[1,5-a]ピロロ[3,2-e]ピリミジン

白色結晶

1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 0.98 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.58-1.78 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 3.09 (dd, $J = 3.7, 8.4$ Hz, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.51 (dd, $J = 4.3, 10.4$ Hz, 1H), 3.62 (dd, $J = 7.6, 10.4$ Hz, 1H), 3.69-3.91 (m, 2H), 5.88-6.04 (m, 1H), 7.51 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.65 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H).

実施例 16 3-(4-プロモフェニル)-2,5-ジメチル-8-(1-プロピルブチル)-7,8-ジヒドロ-6H-ピラゾロ[1,5-a]ピロロ[3,2-e]ピリミジン

白色結晶

1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 0.92 (t, $J = 7.3$ Hz, 6H), 1.22-1.44 (m, 4H), 1.45-1.65 (m, 4H), 2.35 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 3.09 (t, $J = 9.2$ Hz, 2H), 3.68 (t, $J = 9.2$ Hz, 2H), 5.80-5.91 (m, 1H), 7.51 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.66 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H).

実施例 17 8-(1-エチルプロピル)-2,5-ジメチル-3-(2,4,6-トリメトキシフェニル)-7,8-ジヒドロ-6H-ピラゾロ[1,5-a]ピロロ[3,2-e]ピリミジン

淡黄色結晶

1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 0.95 (t, $J = 7.4$ Hz, 6H), 1.50-1.73 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 3.05 (t, $J = 9.0$ Hz, 2H), 3.66 (t, $J = 9.0$ Hz, 2H), 3.74 (s, 6H), 3.85 (s, 3H), 5.60-5.73 (m, 1H), 6.24 (s, 2H).

実施例 18 8-[1-(メトキシメチル)プロピル]-2,5-ジメチル-3-(2,4,6-トリメトキシフェニル)-7,8-ジヒドロ-6H-ピラゾロ[1,5-a]ピロロ[3,2-e]ピリミジン

淡黄色結晶

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.00 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.60-1.75 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 3.03 (dd, $J = 3.0, 7.2$ Hz, 1H), 3.06 (dd, $J = 3.0, 7.2$ Hz, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.55 (dd, $J = 4.4, 10.4$ Hz, 1H), 3.64 (dd, $J = 6.7, 10.4$ Hz, 1H), 3.68-3.88 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 5.85-6.00 (m, 1H), 6.24 (s, 2H).

実施例 19 2, 5-ジメチル-8-(1-プロピルブチル)-3-(2, 4, 6-トリメトキシフェニル)-7, 8-ジヒドロ-6H-ピラゾロ[1, 5-a]ピロロ[3, 2-e]ピリミジン

黄色結晶

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0.93 (t, $J = 7.3$ Hz, 6H), 1.26-1.64 (m, 8H), 2.21 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 3.03 (t, $J = 9.1$ Hz, 2H), 3.64 (t, $J = 9.1$ Hz, 2H), 3.73 (s, 6H), 3.85 (s, 3H), 5.80-5.92 (m, 1H), 6.24 (s, 2H).

実施例 20 3-(1, 3-ベンゾジオキサール-5-イル)-8-(1-エチルプロピル)-2, 5-ジメチル-7, 8-ジヒドロ-6H-ピラゾロ[1, 5-a]ピロロ[3, 2-e]ピリミジン

淡黄色結晶

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0.93 (t, $J = 7.4$ Hz, 6H), 1.50-1.71 (m, 4H), 2.34 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 3.09 (t, $J = 9.2$ Hz, 2H), 3.67 (t, $J = 9.2$ Hz, 2H), 5.58-5.73 (m, 1H), 5.96 (s, 2H), 6.87 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.14 (dd, $J = 1.6, 8.1$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H).

実施例 21 3-(1, 3-ベンゾジオキサール-5-イル)-2, 5-ジメチル-8-(1-プロピルブチル)-7, 8-ジヒドロ-6H-ピラゾロ[1, 5-a]ピロロ[3, 2-e]ピリミジン

淡黄色結晶

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) 0.92 (t, $J = 7.3$ Hz, 6H), 1.24-1.44 (m, 4H), 1.45-1.68 (m, 4H), 2.34 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 3.08 (t, $J = 9.2$ Hz, 2H), 3.67 (t, $J = 9.2$ Hz, 2H), 5.80-5.94 (m, 1H), 5.95 (s, 2H), 6.86 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H),

7.14 (dd, $J = 1.7, 8.1$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H).

実施例 22 8-(1-エチルプロピル)-2,5-ジメチル-3-フェニル-7,8-ジヒドロ-6H-ピラゾロ[1,5-a]ピロロ[3,2-e]ピリミジン

淡黄色結晶

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.94 (t, $J = 7.4$ Hz, 6H), 1.50-1.66 (m, 4H), 2.35 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 3.10 (t, $J = 9.1$ Hz, 2H), 3.68 (t, $J = 9.1$ Hz, 2H), 5.60-5.74 (m, 1H), 7.20 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.41 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.76 (dd, $J = 1.2, 8.3$ Hz, 2H).

実施例 23 2-エチル-8-(1-エチルプロピル)-3-メシチル-5-メチル-7,8-ジヒドロ-6H-ピラゾロ[1,5-a]ピロロ[3,2-e]ピリミジン

淡黄色結晶

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.96 (t, $J = 7.4$ Hz, 6H), 1.15 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.53-1.72 (m, 4H), 2.02 (s, 6H), 2.27 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.51 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.08 (t, $J = 9.1$ Hz, 2H), 3.67 (t, $J = 9.1$ Hz, 2H), 5.60-5.75 (m, 1H), 6.92 (s, 2H).

実施例 24 8-(tert-ブチル)-3-メシチル-2,5-ジメチル-7,8-ジヒドロ-6H-ピラゾロ[1,5-a]ピロロ[3,2-e]ピリミジン 塩酸塩

褐色結晶

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.83 (s, 9H), 2.03 (s, 6H), 2.18 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 3.07 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 4.27 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 6.98 (s, 2H).

MS (ESI) m/z 363 MH^+

実施例 25 3-メシチル-2,5,8-トリメチル-7,8-ジヒドロ-6H-ピラゾロ[1,5-a]ピロロ[3,2-e]ピリミジン

白色結晶

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.66 (s, 3H), 2.02 (s, 6H), 2.19 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 3.08 (t, $J = 9.2$ Hz, 2H), 3.73 (t, $J = 9.2$ Hz, 2H), 6.94 (s, 2H).

MS (ESI) m/z 321 MH^+

実施例 26 8-ベンジル-3-メシチル-2,5-ジメチル-7,8-ジヒドロ-6

H-ピラゾロ [1, 5-a] ピロロ [3, 2-e] ピリミジン 塩酸塩

褐色結晶

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ (ppm) 2.05 (s, 6H), 2.20 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 3.14 (t, J = 9.0 Hz, 2H), 3.95 (t, J = 9.0 Hz, 2H), 5.65 (s, 2H), 7.00 (s, 2H), 7.32-7.47 (m, 5H).

MS (ESI) m/z 397 MH⁺実施例 27 3-メシチル-8-(2-メトキシエチル)-2,5-ジメチル-7,8-ジヒドロ-6-H-ピラゾロ [1, 5-a] ピロロ [3, 2-e] ピリミジン 塩酸塩

褐色結晶

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 2.02 (s, 6H), 2.14 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 3.18 (t, J = 9.2 Hz, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.82 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 4.23 (t, J = 9.2 Hz, 2H), 4.55 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 6.97 (s, 2H).

MS (ESI) m/z 365 MH⁺実施例 28 3-メシチル-2,5-ジメチル-8-プロピル-7,8-ジヒドロ-6-H-ピラゾロ [1, 5-a] ピロロ [3, 2-e] ピリミジン 塩酸塩

褐色結晶

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.06 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.88 (tq, J = 7.2, 7.2 Hz, 2H), 2.01 (s, 6H), 2.16 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 3.21 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 4.13 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 4.34 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 6.97 (s, 2H).

MS (ESI) m/z 349 MH⁺実施例 29 8-(1-エチルプロピル)-2-シクロプロピル-3-メシチル-5-メチル-7,8-ジヒドロ-6-H-ピラゾロ [1, 5-a] ピロロ [3, 2-e] ピリミジン実施例 30 4-[8-(1-エチルプロピル)-2,5-ジメチル-7,8-ジヒドロ-6-H-ピラゾロ [1, 5-a] ピロロ [3, 2-e] ピリミジン-3-イル] ベンゾトリル

淡黄色結晶

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.93 (t, J = 7.4 Hz, 6H), 1.51-1.73 (m, 4H), 2.37 (s,

3H), 2.58 (s, 3H), 3.12 (t, $J = 9.2$ Hz, 2H), 3.70 (t, $J = 9.2$ Hz, 2H), 5.55-5.71 (m, 1H), 7.66 (dd, $J = 1.8, 6.8$ Hz, 2H), 7.99 (dd, $J = 1.8, 6.8$ Hz, 2H).

MS (ESI) m/z 360 MH^+

実施例 3 1 4 - [8 - (1 - エチルプロピル) - 2, 5 - ジメチル - 7, 8 - ジヒドロ - 6 H - ピラゾロ [1, 5 - a] ピロロ [3, 2 - e] プリミジン - 3 - イル] ベンズアミド

白色結晶

1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 0.93 (t, $J = 7.3$ Hz, 6H), 1.50-1.75 (m, 4H), 2.37 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 3.11 (t, $J = 9.2$ Hz, 2H), 3.69 (t, $J = 9.2$ Hz, 2H), 5.60-5.73 (m, 1H), 7.85 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.92 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H).

MS (ESI) m/z 378 MH^+

実施例 3 2 8 - (1 - エチルプロピル) - 3 - メシチル - 5 - メチル - 7, 8 - ジヒドロ - 6 H - ピラゾロ [1, 5 - a] ピロロ [3, 2 - e] プリミジン 塩酸塩

桃色結晶

1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 1.13 (t, $J = 7.3$ Hz, 6H), 1.77-2.00 (m, 4H), 2.25 (s, 6H), 2.47 (s, 3H), 2.87 (s, 3H), 3.30-3.40 (m, 2H), 4.07-4.18 (m, 2H), 5.90-6.04 (m, 1H), 7.13 (s, 2H), 8.03 (s, 1H).

実施例 3 3 3 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 8 - (1 - エチルプロピル) - 2, 5 - ジメチル - 7, 8 - ジヒドロ - 6 H - ピラゾロ [1, 5 - a] ピロロ [3, 2 - e] プリミジン 塩酸塩

黄色結晶

1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 0.96 (t, $J = 6.4$ Hz, 3H), 1.00 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.55-1.82 (m, 4H), 2.28 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 3.10-3.22 (m, 2H), 3.87-4.00 (m, 2H), 5.74-5.87 (m, 1H), 7.40 (s, 2H), 7.53 (s, 1H).

実施例 3 4 3 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 2, 5 - ジメチル - 8 - (1 - プロピルブチル) - 7, 8 - ジヒドロ - 6 H - ピラゾロ [1, 5 - a] ピロロ [3, 2 - e] プリミジン 塩酸塩

白色結晶

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0.92-1.01 (m, 6H), 1.18-1.72 (m, 8H), 2.27 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 3.15 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 3.94 (t, $J = 9.2$ Hz, 2H), 6.00 (quint, 6.0 Hz, 1H), 7.40 (s, 2H), 7.53 (s, 1H).

実施例 35 3-メシチル-2, 5-ジメチル-8-ノニル-7, 8-ジヒドロ-6H-ピラゾロ [1, 5-a] ピロロ [3, 2-e] ピリミジン 塩酸塩

褐色油状物

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0.88 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.15-1.52 (m, 12H), 1.70-1.90 (m, 2H), 2.02 (s, 6H), 2.16 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 3.16 (br s, 2H), 4.09 (br s, 2H), 4.36 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 6.98 (s, 2H).

MS (ESI) m/z 433 MH^+

実施例 36 8-シクロプロピル-3-メシチル-2, 5-ジメチル-7, 8-ジヒドロ-6H-ピラゾロ [1, 5-a] ピロロ [3, 2-e] ピリミジン 塩酸塩

淡褐色結晶

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.04-1.14 (m, 4H), 2.03 (s, 6H), 2.17 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 3.10 (t, $J = 8.9$ Hz, 2H), 3.94 (t, $J = 9.2$ Hz, 2H), 4.00-4.10 (m, 1H), 6.98 (s, 2H).

MS (ESI) m/z 347 MH^+

実施例 37 8-エチル-3-メシチル-2, 5-ジメチル-7, 8-ジヒドロ-6H-ピラゾロ [1, 5-a] ピロロ [3, 2-e] ピリミジン 塩酸塩

褐色固体

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.47 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 2.02 (s, 6H), 2.16 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 3.19 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 4.11 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 4.45 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 6.98 (s, 2H).

MS (ESI) m/z 335 MH^+

実施例 38 8-(シクロプロピルメチル)-3-メシチル-2, 5-ジメチル-7, 8-ジヒドロ-6H-ピラゾロ [1, 5-a] ピロロ [3, 2-e] ピリミジン 塩酸塩

褐色結晶

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0.46 (dd, $J = 10.3, 3.8$ Hz, 2H), 0.72 (dd, $J = 11.0, 3.8$ Hz, 2H), 1.18-1.26 (m, 1H), 2.03 (s, 6H), 2.16 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 3.21 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 4.22 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 4.32 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 6.99 (s, 2H).

MS (ESI) m/z 361 MH^+

実施例 39 3-メシチル-8-(3-メトキシプロピル)-2,5-ジメチル-7,8-ジヒドロ-6H-ピラゾロ[1,5-a]ピロロ[3,2-e]ピリミジン 塩酸塩

褐色結晶

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 2.02 (s, 6H), 2.08 (tt, $J = 7.2, 5.6$ Hz, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 3.13 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 3.27 (s, 3H), 3.55 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.99 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 4.39 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 6.96 (s, 2H).

MS (ESI) m/z 379 MH^+

実施例 40 3-メシチル-8-[1-(メトキシメチル)プロピル]-2,5-ジメチル-7,8-ジヒドロ-6H-ピラゾロ[1,5-a]ピロロ[3,2-e]ピリミジン 塩酸塩

褐色結晶

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.05 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.68-1.84 (m, 2H), 2.02 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 3.10-3.22 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.62-3.68 (m, 2H), 3.80-4.40 (m, 4H), 6.06-6.14 (m, 1H), 6.98 (m, 2H).

MS (ESI) m/z 393 MH^+

実施例 41 3-(2-クロロフェニル)-8-(1-エチルプロピル)-2,5-ジメチル-7,8-ジヒドロ-6H-ピラゾロ[1,5-a]ピロロ[3,2-e]ピリミジン

白色非晶質

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0.95 (t, $J = 7.2$ Hz, 6H), 1.55-1.72 (m, 4H), 2.30 (s,

3H), 2.32 (s, 3H), 3.09 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 3.68 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 5.68 (br s, 1H), 7.23 (ddd, $J = 1.6, 7.6, 7.6$ Hz, 1H), 7.29 (ddd, $J = 1.6, 7.2, 7.6$ Hz, 1H), 7.43 (dd, $J = 2.0, 7.6$ Hz, 1H), 7.47 (dd, $J = 1.2, 7.6$ Hz, 1H).

実施例 4 2 3-(2-クロロフェニル)-2,5-ジメチル-8-(1-プロピルブチル)-7,8-ジヒドロ-6H-ピラゾロ[1,5-a]ピロロ[3,2-e]ピリミジン

黄色非晶質

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0.94 (t, $J = 7.2$ Hz, 6H), 1.28-1.45 (m, 4H), 1.46-1.66 (m, 4H), 2.30 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 3.08 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 3.69 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 5.86 (br s, 1H), 7.23 (ddd, $J = 1.2, 7.2, 8.0$ Hz, 1H), 7.29 (ddd, $J = 1.2, 7.2, 7.6$ Hz, 1H), 7.43 (dd, $J = 2.0, 7.6$ Hz, 1H), 7.47 (dd, $J = 1.6, 8.0$ Hz, 2H).

実施例 4 3 8-ブチル-3-メシチル-2,5,7-トリメチル-7,8-ジヒドロ-6H-ピラゾロ[1,5-a]ピロロ[3,2-e]ピリミジン 塩酸塩

薄黄色結晶

^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 0.94 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.32-1.43 (m, 2H), 1.42 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H), 1.62-1.74 (m, 1H), 1.75-1.86 (m, 1H), 1.93 (s, 6H), 2.06 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.65-2.76 (m, 1H), 3.28-3.40 (m, 1H), 3.73-3.83 (m, 1H), 4.52 (br s, 1H), 4.66-4.80 (m, 1H), 7.00 (s, 2H).

実施例 4 4 3-メシチル-8-(2-メトキシエチル)-2,5,7-トリメチル-7,8-ジヒドロ-6H-ピラゾロ[1,5-a]ピロロ[3,2-e]ピリミジン 塩酸塩

薄黄色結晶

^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.42 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 1.929 (s, 3H), 1.933 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.72 (dd, $J = 4.8$ Hz, 16.4, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.35 (dd, $J = 10.4, 15.6$ Hz, 1H), 3.63-3.79 (m, 2H), 3.83-3.92 (m, 1H), 4.50-4.60 (m, 1H), 5.10-5.20 (m, 1H), 7.00 (s, 2H), 12.84 (br s, 1H).

実施例 4 5 8-シクロヘプチル-3-メシチル-2,5-ジメチル-7,8-ジヒド

ロー6H-ピラゾロ[1, 5-a]ピロロ[3, 2-e]ピリミジン 塩酸塩

淡褐色結晶

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.54-1.89 (m, 10H), 2.03 (s, 6H), 2.04-2.14 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 3.13 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.07 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.86-5.92 (m, 1H), 6.98 (s, 2H).

MS (ESI) *m/z* 403 MH⁺実施例46 3-メシチル-2, 5-ジメチル-8-(2-ピリジルメチル)-7, 8-ジヒドロ-6H-ピラゾロ[1, 5-a]ピロロ[3, 2-e]ピリミジン 塩酸塩

淡褐色結晶

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 2.02 (s, 6H), 2.15 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 3.20 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.19 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.84 (s, 2H), 6.98 (s, 2H), 7.40 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.56-7.66 (m, 1H), 7.89 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.63 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H).

MS (ESI) *m/z* 398 MH⁺実施例47 8-シクロヘキシル-3-メシチル-2, 5-ジメチル-7, 8-ジヒドロ-6H-ピラゾロ[1, 5-a]ピロロ[3, 2-e]ピリミジン 塩酸塩

褐色結晶

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.46-1.68 (m, 4H), 1.74-2.10 (m, 6H), 2.03 (s, 6H), 2.16 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 3.14 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.07 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.61-5.72 (m, 1H), 6.98 (s, 2H).

MS (ESI) *m/z* 389 MH⁺実施例48 3-メシチル-2, 5-ジメチル-8-(2-メチルシクロヘキシル)-7, 8-ジヒドロ-6H-ピラゾロ[1, 5-a]ピロロ[3, 2-e]ピリミジン 塩酸塩

灰色結晶

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.95-1.14 (d x 2, *J* = 7.2, 6.4 Hz, 3H), 1.23-2.00, 2.55-2.63 (m, 9H), 2.00-2.09 (s x 3, 6H), 2.13-2.20 (s x 2, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.63-2.69 (s x 2, 3H), 3.08-3.20 (m, 2H), 3.93-4.18 (m, 2H), 5.49-5.58 (m, 1H).

6.98 (s, 2H).

MS (ESI) m/z 403 MH^+

実施例 49 3-(2,4-ジメトキシフェニル)-8-(1-エチルプロピル)-2,5-ジメチル-7,8-ジヒドロ-6H-ピラゾロ[1,5-a]ピロロ[3,2-e]ピリミジン

褐色油状物

1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 0.95 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 2.51-2.70 (m, 4H), 2.29 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 3.07 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 3.66 (t, $J = 9.6$ Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 5.65 (br s, 1H), 6.56 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 6.59 (dd, $J = 2.8, 10.8$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H).

実施例 50 8-(1-エチルプロピル)-2,5-ジメチル-3-(2-メチルフェニル)-7,8-ジヒドロ-6H-ピラゾロ[1,5-a]ピロロ[3,2-e]ピリミジン 塩酸塩

白色結晶

1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 0.98 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 1.00 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.65-1.85 (m, 4H), 2.20 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 3.10-3.22 (m, 2H), 3.85-3.97 (m, 2H), 5.78-5.92 (m, 1H), 7.17-7.40 (m, 4H).

実施例 51 2,5-ジメチル-3-(2-メチルフェニル)-8-(1-プロピルブチル)-7,8-ジヒドロ-6H-ピラゾロ[1,5-a]ピロロ[3,2-e]ピリミジン 塩酸塩

白色結晶

1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 0.97 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.98 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.20-1.50 (m, 8H), 2.20 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 3.15 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 3.93 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.03 (quint, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.15-7.40 (m, 4H).

実施例 52 8-[1-(メトキシメチル)プロピル]-2,5-ジメチル-3-(2-メチルフェニル)-7,8-ジヒドロ-6H-ピラゾロ[1,5-a]ピロロ[3,2-e]ピリミジン 塩酸塩

白色結晶

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.00-1.08 (m, 3H), 1.70-1.82 (m, 2H), 2.19 (d, $J = 3.6$ Hz, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 3.10-3.19 (m, 2H), 3.38 (d, $J = 3.2$ Hz, 3H), 3.58-3.67 (m, 2H), 3.93-4.17 (m, 2H), 6.05-6.18 (m, 1H), 7.15-7.38 (m, 4H).

実施例 5 3 3-(4-クロロ-2-メトキシフェニル)-8-(1-エチルプロピル)-2, 5-ジメチル-7, 8-ジヒドロ-6H-ピラゾロ[1, 5-a]ピロロ[3, 2-e]ピリミジン

黄色結晶

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0.95 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.50-1.70 (m, 4H), 2.29 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 3.06 (t, $J = 9.6$ Hz, 2H), 3.65 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 5.66 (br s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.85 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H).

実施例 5 4 3-(3-クロロフェニル)-8-(1-エチルプロピル)-2, 5-ジメチル-7, 8-ジヒドロ-6H-ピラゾロ[1, 5-a]ピロロ[3, 2-e]ピリミジン

黄色結晶

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0.93 (t, $J = 7.6$ Hz, 6H), 1.52-1.74 (m, 4H), 2.36 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 3.10 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 3.68 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 5.65 (br s, 1H), 7.16 (ddd, $J = 1.2, 2.0, 8.0$ Hz, 1H), 7.32 (dd, $J = 8.0, 8.0$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.79 (dd, $J = 1.6, 2.0$ Hz, 1H).

実施例 5 5 3-(4-クロロフェニル)-8-(1-エチルプロピル)-2, 5-ジメチル-7, 8-ジヒドロ-6H-ピラゾロ[1, 5-a]ピロロ[3, 2-e]ピリミジン

黄色結晶

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0.93 (t, $J = 7.6$ Hz, 6H), 1.55-1.70 (m, 4H), 2.35 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 3.10 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 3.68 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 5.65 (br s, 1H), 7.37 (ddd, $J = 2.0, 2.8, 8.4$ Hz, 2H), 7.72 (ddd, $J = 2.0, 2.4, 8.8$ Hz, 2H).

実施例 5 6 3-(2, 6-ジメチルフェニル)-8-(1-エチルプロピル)-2,

5-ジメチル-7, 8-ジヒドロ-6 H-ピラゾロ [1, 5-a] ピロロ [3, 2-e]
ピリミジン

黄色結晶

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.96 (t, J = 7.2 Hz, 6H), 1.56-1.72 (m, 4H), 2.06 (s, 6H), 2.16 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 3.08 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.68 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 5.66 (br s, 1H), 7.07-7.18 (m, 3H).

実施例 57 3-(2, 6-ジメチルフェニル)-2, 5-ジメチル-8-(1-プロ
ピルブチル)-7, 8-ジヒドロ-6 H-ピラゾロ [1, 5-a] ピロロ [3, 2-e]
ピリミジン 塩酸塩

黄色結晶

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 0.88 (t, J = 6.4 Hz, 6H), 1.18-1.38 (m, 4H), 1.51-1.64 (m, 2H), 1.64-1.76 (m, 2H), 1.96 (s, 6H), 2.06 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 3.12 (br s, 2H), 3.96 (br s, 2H), 5.84 (br s, 1H), 7.10-7.20 (m, 2H), 7.20-7.30 (m, 1H).

実施例 58 N-[2-(3-メシチル-2, 5-ジメチル-7, 8-ジヒドロ-6 H
-ピラゾロ [1, 5-a] ピロロ [3, 2-e] ピリミジン-8-イル) エチル]-N,
N-ジメチルアミン 塩酸塩

白色結晶

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 2.03 (s, 6H), 2.15 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 3.05 (s, 6H), 3.24 (br s, 2H), 3.74 (br s, 2H), 4.31 (br s, 2H), 4.90 (br s, 2H), 6.95 (s, 2H).

MS (ESI)m/z 378 MH⁺

実施例 59 3-(3-メシチル-2, 5-ジメチル-7, 8-ジヒドロ-6 H-ピラ
ゾロ [1, 5-a] ピロロ [3, 2-e] ピリミジン-8-イル)-1-プロパノール
塩酸塩

白色結晶

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 2.00 (s, 6H), 2.00-2.11 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 3.14-3.28 (m, 2H), 3.73 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 4.15-4.25 (m, 2H), 4.46 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 6.97 (s, 2H).

MS (ESI) m/z 365 MH^+

実施例 60 3-(4-ブロモ-2-メチルフェニル)-8-(1-エチルプロピル)-2,5-ジメチル-7,8-ジヒドロ-6H-ピラゾロ[1,5-a]ピロロ[3,2-e]ピリミジン

白色結晶

1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 0.88-1.02 (m, 6H), 1.52-1.74 (m, 4H), 2.20 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 3.09 (t, $J = 9.2$ Hz, 2H), 3.68 (t, $J = 9.2$ Hz, 2H), 5.58-5.70 (m, 1H), 7.12 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.32 (dd, $J = 2.0, 8.1$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H).

実施例 61 8-ブチル-3-メシチル-2,5-ジメチル-7-プロピル-7,8-ジヒドロ-6H-ピラゾロ[1,5-a]ピロロ[3,2-e]ピリミジン 塩酸塩

淡黄色結晶

1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 0.95-1.12 (m, 6H), 1.36-1.56 (m, 4H), 1.63-1.80 (m, 2H), 1.80-2.00 (m, 2H), 2.03 (s, 6H), 2.16 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.83 (br s, 1H), 3.29 (br s, 1H), 3.69 (br s, 1H), 4.35 (br s, 1H), 4.98 (br s, 1H), 6.97 (s, 2H).

実施例 62 3-メシチル-8-(2-メトキシエチル)-2,5-ジメチル-7-プロピル-7,8-ジヒドロ-6H-ピラゾロ[1,5-a]ピロロ[3,2-e]ピリミジン 塩酸塩

薄黄白色粉末

1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 1.04 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.34-1.50 (m, 2H), 1.61-1.77 (m, 1H), 1.88-2.10 (m, 1H), 2.03 (s, 6H), 2.15 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.76-2.86 (m, 1H), 3.23-3.25 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.70-3.85 (m, 3H), 4.51 (br s, 1H), 5.25-5.38 (m, 1H), 6.97 (s, 2H).

実施例 63 3-メシチル-8-[2-メトキシ-1-(メトキシメチル)エチル]-2,5-ジメチル-7,8-ジヒドロ-6H-ピラゾロ[1,5-a]ピロロ[3,2-e]ピリミジン

白色結晶

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 2.01 (s, 6H), 2.14 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 3.07 (t, *J* = 9.2 Hz, 2H), 3.38 (s, 6H), 3.67 (dd, *J* = 10.0, 4.8 Hz, 2H), 3.78 (dd, *J* = 10.0, 6.8 Hz, 2H), 3.92 (t, *J* = 9.2 Hz, 2H), 6.17-6.27 (m, 1H), 6.93 (s, 2H).

MS (ESI) *m/z* 409 MH⁺

実施例 6 4 3-(2, 4-ジメチルフェニル)-8-[2-メトキシ-1-(メトキシメチル)エチル]-2, 5-ジメチル-7, 8-ジヒドロ-6*H*-ピラゾロ[1, 5-*a*]ピロロ[3, 2-*e*]ピリミジン 塩酸塩

白色結晶

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 2.15 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 3.15 (t, *J* = 9.2 Hz, 2H), 3.40 (s, 6H), 3.66-3.74 (m, 2H), 3.77-3.85 (m, 2H), 4.19 (t, *J* = 9.2 Hz, 2H), 6.25-6.33 (m, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.16 (s, 1H).

MS (ESI) *m/z* 395 MH⁺

実施例 6 5 3-(2, 4-ジメチルフェニル)-8-(1-エチルプロピル)-2, 5-ジメチル-7, 8-ジヒドロ-6*H*-ピラゾロ[1, 5-*a*]ピロロ[3, 2-*e*]ピリミジン 塩酸塩

白色結晶

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.98 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 1.00 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 1.70-1.90 (m, 4H), 2.16 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 3.17 (br s, 2H), 3.94 (br s, 2H), 5.87 (br s, 1H), 7.08 (s, 2H), 7.17 (s, 1H).

MS (ESI) *m/z* 363 MH⁺

実施例 6 6 8-(1-エチルプロピル)-3-メシチル-2, 5-ジメチル-7, 8-ジヒドロ-6*H*-ピラゾロ[1, 5-*a*]ピロロ[3, 2-*e*]ピリミジン-7-オン

カリウム *tert*-ブトキシド (43 mg) のテトラヒドロフラン溶液 (10 mL) に水 (7 mg) を加え、製造例 30 で得られた 2-[7-[(1-エチルプロピル)アミノ]-3-メシチル-2, 5-ジメチルピラゾロ[1, 5-*a*]ピリミジン-6-イ

ル] 酢酸エチル (8.4 mg) のテトラヒドロフラン溶液 (5 mL) を滴下し、室温にて 2 時間攪拌した。反応混合物を、酢酸にて約 pH 5 にしたのち、酢酸エチルにて 2 度抽出を行い、飽和食塩水にて 2 回洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥したのち、溶媒を減圧留去し、カルボン酸体 (2- [7- [(1-エチルプロピル) アミノ] -3-メシチル-2, 5-ジメチルピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-6-イル] 酢酸) 2.3 mg を得た。当該カルボン酸体に塩化メチレン (5 mL) を加え、さらに 1-エチル-3- [(3-ジメチルアミノプロピル) -カルボジイミド塩酸塩 (WSC) (1.2 mg)、4-ジメチルアミノピリジン触媒量を順次加え、室温下 1 時間攪拌した。溶媒留去したのち、水を加え酢酸エチルにて 2 回抽出した。有機層は飽和食塩水にて 2 度洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカカラムクロマトグラフィーにより精製し、標記化合物 (2.0 mg) を濃赤色結晶として得た。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.00 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H), 1.23-1.36 (m, 2H), 1.57 (m, 2H), 2.03 (s, 6H), 2.25 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 4.02-4.25 (m, 2H), 5.86 (m, 1H), 6.96 (s, 2H).

実施例 6.7 8- (1-エチルプロピル) -3-メシチル-2, 5-ジメチル-8-H-ピラゾロ [1, 5-a] ピロロ [3, 2-e] ピリミジン

8- (1-エチルプロピル) -3-メシチル-2, 5-ジメチル-7, 8-ジヒドロ-6-H-ピラゾロ [1, 5-a] ピロロ [3, 2-e] ピリミジン (4.68 mg, 1.24 mmol) の *N*-methyl-2-pyrrolidinone (10 mL) 溶液を 200℃ で 15 時間加熱した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (10% 酢酸エチル/ヘキサン) に供し、標記化合物 (1.68 mg, 36%) を淡黄色結晶として得た。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.88 (t, *J* = 7.3 Hz, 6H), 1.80-2.08 (m, 4H), 2.04 (s, 6H), 2.24 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 5.88-6.02 (m, 1H), 6.59 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 6.97 (s, 2H).

前記実施例 6.7 に記載の方法に準じて実施例 6.8 ないし 7.1 の化合物を合成した。

実施例 6.8 8- (1-エチルプロピル) -2, 5-ジメチル-3- (2, 4, 6-ト

リメトキシフェニル) - 8 H-ピラゾロ [1, 5-a] ピロロ [3, 2-e] ピリミジン

淡桃色結晶

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.87 (t, *J* = 7.3 Hz, 6H), 1.76-2.04 (m, 4H), 2.32 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 3.75 (s, 6H), 3.87 (s, 3H), 5.85-6.03 (m, 1H), 6.28 (s, 2H), 6.55 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H).

実施例 69 3-(2, 4-ジクロロフェニル)-8-(1-エチルプロピル)-2, 5-ジメチル-8 H-ピラゾロ [1, 5-a] ピロロ [3, 2-e] ピリミジン 塩酸塩

白色結晶

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.79 (t, *J* = 7.3 Hz, 6H), 1.70-1.99 (m, 4H), 2.33 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 5.79-5.97 (m, 1H), 6.54 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 7.25 (dd, *J* = 2.2, 8.2 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H).

実施例 70 3-(2, 4-ジクロロフェニル)-2, 5-ジメチル-8-(1-プロピルブチル)-8 H-ピラゾロ [1, 5-a] ピロロ [3, 2-e] ピリミジン 塩酸塩

淡黄色結晶

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.90 (t, *J* = 7.3 Hz, 6H), 1.06-1.22 (m, 2H), 1.24-1.40 (m, 2H), 1.77-1.92 (m, 4H), 2.39 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 6.06-6.23 (m, 1H), 6.61 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 7.32 (dd, *J* = 2.0, 8.2 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H).

実施例 71 3-(4-ブロモフェニル)-8-(1-エチルプロピル)-2, 5-ジメチル-8 H-ピラゾロ [1, 5-a] ピロロ [3, 2-e] ピリミジン

黄色結晶

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.84 (t, *J* = 7.3 Hz, 6H), 1.76-2.06 (m, 4H), 2.65 (s, 3H), 2.75 (s, 3H), 5.87-6.02 (m, 1H), 6.65 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 8.02 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H).

MS (ESI) m/z 413 MH^+

実施例 7 2 3-メシチル-2, 5-ジメチル-7, 8-ジヒドロ-6 H-ピラゾロ [1, 5-a] ピロロ [3, 2-e] ピリミジン

実施例 2 6 において製造した化合物のフリー体である 8-ベンジル-3-メシチル-2, 5-ジメチル-7, 8-ジヒドロ-6 H-ピラゾロ [1, 5-a] ピロロ [3, 2-e] ピリミジン (4.7 g)、含水 5 % パラジウムカーボン (3.0 g)、エタノール (300 mL) の混合物に濃塩酸 (1 mL) を加え、水素雰囲気下、室温で二日間攪拌した。セライト濾過後、濾液を減圧下濃縮し、これを炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、生じた固体を濾過した。この固体をジクロロメタン、メタノール酢酸エチルの混合溶液に溶かし、不溶物を濾去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (10-67 % 酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標記化合物を白色結晶 (2.6 g) として得た。1.0 g の原料を回収した。

1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 2.02 (s, 6H), 2.21 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 3.21 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 3.94 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 5.95 (br s, 1H), 6.95 (s, 2H).

MS (ESI) m/z 307 MH^+

実施例 7 3 3-メシチル-2, 5-ジメチル-8 H-ピラゾロ [1, 5-a] ピロロ [3, 2-e] ピリミジン

実施例 7 2 において製造した 3-メシチル-2, 5-ジメチル-7, 8-ジヒドロ-6 H-ピラゾロ [1, 5-a] ピロロ [3, 2-e] ピリミジン (80 mg, 0.26 mmol) の THF (4 mL) 溶液に室温で 1.0 M *tert*-BuOK/THF (0.29 mL, 0.29 mmol) を加え、室温で 15 時間攪拌した。水を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水溶液で洗浄後 $MgSO_4$ で乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し (25 % 酢酸エチル/ヘキサン)、標記化合物 (50 mg, 63 %) を白色結晶として得た。

1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 2.05 (s, 6H), 2.32 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 6.63 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 6.99 (s, 2H), 11.1 (s, 1H).

MS (ESI) m/z 305 MH^+

実施例 7 4 1 - (3 - メシチル - 2, 5 - ジメチル - 7, 8 - ジヒドロ - 6 H - ピラゾロ [1, 5 - a] ピロロ [3, 2 - e] ピリミジン - 8 - イル) - 1 - ブタノン

実施例 7 1 において製造した 3 - メシチル - 2, 5 - ジメチル - 7, 8 - ジヒドロ - 6 H - ピラゾロ [1, 5 - a] ピロロ [3, 2 - e] ピリミジン (1.00 mg, 0.326 mmol) のジクロロメタン (4 mL) 溶液にトリエチルアミン (0.091 mL, 0.652 mmol) を加え、室温でブチリルクロリド (0.037 mL, 0.358 mmol) を滴下し、二時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水溶液で洗浄後、MgSO₄ で乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (7 g) に付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 4 v/v) の流分から標記化合物 (52 mg, 42%) を淡黄色油状物として得た。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.98 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.71-1.86 (m, 2H), 2.00 (s, 6H), 2.25 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.99 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 3.06 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 4.38 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 6.97 (s, 2H).

実施例 7 5 8 - (ブチルスルフォニル) - 3 - メシチル - 2, 5 - ジメチル - 7, 8 - ジヒドロ - 6 H - ピラゾロ [1, 5 - a] ピロロ [3, 2 - e] ピリミジン

実施例 7 2 において製造した 3 - メシチル - 2, 5 - ジメチル - 7, 8 - ジヒドロ - 6 H - ピラゾロ [1, 5 - a] ピロロ [3, 2 - e] ピリミジン (1.00 mg, 0.326 mmol) のジクロロメタン (5 mL) 溶液にトリエチルアミン (0.091 mL, 0.652 mmol) を加え、室温でブタンスルフォニルクロリド (0.047 mL, 0.358 mmol) を滴下し、二時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水溶液で洗浄後、MgSO₄ で乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 4 v/v) の流分から標記化合物 (38 mg, 27%) を白色結晶として得た。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.03 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.54-1.65 (m, 2H), 1.99 (s, 6H), 1.94-2.07 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 3.17 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 4.34 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 4.44 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 6.96 (s, 2H).

MS (ESI) m/z 427 MH⁺

実施例 7 6 4 - [8 - (1 - エチルプロピル) - 2, 5 - ジメチル - 7, 8 - ジヒド

ロー6 H-ピラゾロ [1, 5-a] ピロロ [3, 2-e] ピリミジン-3-イル] ベン
ゾニトリル

実施例14において製造した3-(4-ブロモフェニル)-8-(1-エチルプロピル)-2,5-ジメチル-7,8-ジヒドロ-6 H-ピラゾロ [1, 5-a] ピロロ [3, 2-e] ピリミジン (1.5 g, 3.63 mmol) のN-メチル-2-ピロリジノン (20 mL) 溶液にCuCN (585 mg, 6.53 mmol) を加え、6時間加熱環流下、攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、反応液に水を加え、析出した個体を濾取し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (100 g) に付し、酢酸エチル-ヘキサン (1 : 2 v/v) の流分から標記化合物 (332 mg, 25%) を淡黄色粉末として得た。

実施例77 2-クロロ-2-(2-フリル)-7,8-ジヒドロ-6 H-ピロロ [3, 2-e] [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリミジン

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 3.22 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.72 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 6.71 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 8.25 (br s, 1H).

実施例78 N5-(2-ピリジルメチル)-2-(2-フリル)-7,8-ジヒドロ-6 H-ピロロ [3, 2-e] [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリミジン-5-アミン

実施例79 8-(1-エチルプロピル)-2,5-ジメチル-3-(4-メチル-1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)-7,8-ジヒドロ-6 H-ピラゾロ [1, 5-a] ピロロ [3, 2-e] ピリミジン

淡黄色結晶

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.84-1.04 (m, 6H), 1.50-1.70 (m, 4H), 2.06 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 3.08 (t, J = 9.2 Hz, 2H), 3.67 (t, J = 9.2 Hz, 2H), 5.58-5.72 (m, 1H), 5.97 (d, J = 9.5 Hz, 2H), 6.71 (dd, J = 7.9, 0.6 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 7.9 Hz, 1H).

MS (ESI) m/z 393 MH⁺

実施例80 8-(1-エチルプロピル)-2,5-ジメチル-3-(4-メチル-1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)-8 H-ピラゾロ [1, 5-a] ピロロ [3, 2-e] ピリミジン

淡黄色非晶質

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0.84 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 0.89 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.76-2.05 (m, 4H), 2.09 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 6.00 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 5.88-6.04 (m, 1H), 6.60 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H).

実施例 8 1 2, 5-ジメチル-3-(4-メチル-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)-8H-ピラゾロ [1, 5-a] ピロロ [3, 2-e] ピリミジン

淡黄色結晶

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 2.12 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.75 (s, 3H), 6.01 (d, $J = 9.7$ Hz, 2H), 6.64 (s, 1H), 6.77 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 12.90 (s, 1H).

実施例 8 2 3-メシチル-2, 5, 7-トリメチル-8H-ピラゾロ [1, 5-a] ピロロ [3, 2-e] ピリミジン

淡黄色結晶

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 2.06 (s, 6H), 2.32 (d, $J = 1.1$ Hz, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 6.25 (s, 1H), 6.98 (s, 2H), 11.50 (s, 1H).

実施例 8 3 3-メシチル-2, 5, 8-トリメチル-8H-ピラゾロ [1, 5-a] ピロロ [3, 2-e] ピリミジン

淡黄色結晶

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 2.02 (s, 6H), 2.26 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 4.40 (s, 3H), 6.52 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 6.97 (s, 2H).

MS (ESI) m/z 319 MH^+

実施例 8 4 8-エチル-3-メシチル-2, 5-ジメチル-8H-ピラゾロ [1, 5-a] ピロロ [3, 2-e] ピリミジン 塩酸塩

淡黄色結晶

MS (ESI) m/z 333 MH^+

実施例 8 5 3-メシチル-2, 5-ジメチル-8-プロピル-8H-ピラゾロ [1, 5-a] ピロロ [3, 2-e] ピリミジン 塩酸塩

淡黄色結晶

MS (ESI) m/z 347 MH^+

実施例 86 8-ブチル-3-メシチル-2, 5-ジメチル-8 H-ピラゾロ [1, 5-a] ピロロ [3, 2-e] ピリミジン 塩酸塩

淡黄色結晶

MS (ESI) m/z 361 MH^+

実施例 87 2-[8-(1-エチルプロピル)-2, 5-ジメチル-7, 8-ジヒドロ-6 H-ピラゾロ [1, 5-a] ピロロ [3, 2-e] ピリミジン-3-イル]-5-メチルフェノール

白色結晶

1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 0.93 (t, $J = 7.2$ Hz, 6H), 1.56-1.70 (m, 4H), 2.33 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 3.10 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 3.71 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 5.61-5.63 (m, 1H), 6.77 (dd, $J = 1.6, 7.6$ Hz, 1H), 6.90 (br s, 1H), 7.28 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H).

実施例 88 3-メシチル-2, 5, 7, 8-テトラメチル-8 H-ピラゾロ [1, 5-a] ピロロ [3, 2-e] ピリミジン

白色結晶

1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 2.02 (s, 6H), 2.26 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 4.34 (s, 3H), 6.28 (s, 1H), 6.96 (s, 2H).

実施例 89 2-(8-(1-エチルプロピル)-2, 5-ジメチル-8 H-ピラゾロ [1, 5-a] ピロロ [3, 2-e] ピリミジン-3-イル)-3, 5-ジメチルフェニル メチル エーテル

黄色非晶質

1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 0.85-0.90 (m, 6H), 1.90-2.05 (m, 4H), 2.09 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 5.88-6.03 (m, 1H), 6.57 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.83 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H).

実施例 90 3-メシチル-2, 5-ジメチル-8-ペンチル-8 H-ピラゾロ [1, 5-a] ピロロ [3, 2-e] ピリミジン 塩酸塩

白色結晶

MS (ESI) m/z 375 MH^+

実施例 9 1 8-ヘキシル-3-メシチル-2, 5-ジメチル-8H-ピラゾロ [1, 5-a] ピロロ [3, 2-e] ピリミジン 塩酸塩

MS (ESI) m/z 389 MH^+

実施例 9 2 8-ヘプチル-3-メシチル-2, 5-ジメチル-8H-ピラゾロ [1, 5-a] ピロロ [3, 2-e] ピリミジン 塩酸塩

MS (ESI) m/z 403 MH^+

実施例 9 3 3-(2-ブロモ-4, 6-ジメチルフェニル)-8-(1-エチルプロピル)-2, 5-ジメチル-8H-ピラゾロ [1, 5-a] ピロロ [3, 2-e] ピリミジン

1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 0.88 (td, $J = 4.8$ Hz, 2.8 Hz, 6H), 1.82 - 1.93 (m, 2H), 1.95 - 2.02 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 5.90-6.02 (m, 1H), 6.60 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.37 (s, 1H).

MS (ESI) m/z 441 MH^+

実施例 9 4 2-シクロブチル-8-(1-エチルプロピル)-3-メシチル-5-メチル-7, 8-ジヒドロ-6H-ピラゾロ [1, 5-a] ピロロ [3, 2-e] ピリミジン

白色結晶

1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 0.98 (t, $J = 7.2$ Hz, 6H), 1.60-1.70 (m, 4H), 1.82-1.92 (m, 2H), 1.98 (s, 6H), 2.10-2.20 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.29-2.40 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 3.08 (t, $J = 9.2$ Hz, 2H), 3.29 (q, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.69 (t, $J = 9.2$ Hz, 2H), 5.70-5.80 (m, 1H), 6.91 (s, 2H).

実施例 9 5 3-メシチル-2, 5-ジメチル-8-フェニル-8H-ピラゾロ [1, 5-a] ピロロ [3, 2-e] ピリミジン

黄色結晶

1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 2.00 (s, 6H), 2.11 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.69 (s, 3H),

6.71 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 6.91 (s, 2H), 7.49-7.56 (m, 3H), 7.60-7.66 (m, 2H).

実施例 96 8-(2-エチルフェニル)-3-メシチル-2,5-ジメチル-8H-ピラゾロ[1,5-a]ピロロ[3,2-e]ピリミジン

黄色非晶質

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.03 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.30-2.44 (m, 2H), 2.70 (s, 3H), 6.69 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 6.80 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 6.95 (s, 2H), 7.36 (dd, $J = 7.6, 7.6$ Hz, 1H), 7.40-7.46 (m, 2H), 7.50 (dd, $J = 7.2, 7.6$ Hz, 1H).

実施例 97 8-(2,6-ジメチルフェニル)-3-メシチル-2,5-ジメチル-8H-ピラゾロ[1,5-a]ピロロ[3,2-e]ピリミジン

赤色結晶

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 2.00 (s, 6H), 2.01 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 6.70 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 6.95 (s, 2H), 7.21 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.34 (dd, $J = 7.6, 7.6$ Hz, 1H).

実施例 98 3-メシチル-2,5-ジメチル-8-(1-プロピルブチル)-8H-ピラゾロ[1,5-a]ピロロ[3,2-e]ピリミジン

褐色油状物

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0.90 (t, $J = 7.2$ Hz, 6H), 1.05-1.20 (m, 4H), 1.80-1.94 (m, 4H), 2.03 (s, 6H), 2.23 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 6.12-6.20 (m, 1H), 6.58 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 6.97 (s, 2H).

実施例 99 2-シクロプロピル-8-(1-エチルプロピル)-3-メシチル-5-メチル-8H-ピラゾロ[1,5-a]ピロロ[3,2-e]ピリミジン

褐色油状物

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0.84-0.92 (m, 8H), 1.01-1.03 (m, 2H), 1.65-1.75 (m, 1H), 1.90-2.00 (m, 4H), 2.11 (s, 6H), 2.34 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 5.75-5.90 (m, 1H), 6.57 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 6.98 (s, 2H).

実施例 100 8-(1-エチルプロピル)-3-メシチル-5-メチル-8H-ピラ

ゾロ [1, 5-a] ピロロ [3, 2-e] ピリミジン

褐色油状物

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.88 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H), 1.80-2.10 (m, 4H), 2.14 (s, 6H), 2.33 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 5.88-6.00 (m, 1H), 6.64 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 6.92 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 6.98 (s, 2H), 7.87 (s, 1H).

実施例 101 2-エチル-8-(1-エチルプロピル)-3-メシチル-5-メチル-8H-ピラゾロ [1, 5-a] ピロロ [3, 2-e] ピリミジン

褐色油状物

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.89 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H), 1.19 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 1.80-2.01 (m, 4H), 2.03 (s, 6H), 2.33 (s, 3H), 2.59 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.62 (s, 3H), 5.90-6.10 (m, 1H), 6.59 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 6.97 (s, 2H).

実施例 102 8-(2, 3-ジヒドロ-1H-2-インデニル)-3-メシチル-2, 5-ジメチル-8H-ピラゾロ [1, 5-a] ピロロ [3, 2-e] ピリミジン

白色結晶

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 2.04 (s, 6H), 2.26 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 3.33 (dd, *J* = 4.8, 16.4 Hz, 2H), 3.72 (dd, *J* = 8.0, 16.4 Hz, 2H), 6.47 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 6.69 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 6.96-7.00 (m, 3H), 7.25-7.33 (m, 4H).

実施例 103 N-5-[8-(1-エチルプロピル)-2, 5-ジメチル-8H-ピラゾロ [1, 5-a] ピロロ [3, 2-e] ピリミジン-3-イル]-4-メチル-2-ピリジル-N, N-ジメチルアミン

白色結晶

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.87 (t, *J* = 7.6 Hz, 6H), 1.80-2.02 (m, 4H), 2.19 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 3.12 (s, 6H), 5.90-6.02 (m, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.60 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H).

実施例 104 3-(4-ブロモ-2, 6-ジメチルフェニル)-8-(1-エチルプロピル)-2, 5-ジメチル-7, 8-ジヒドロ-6H-ピラゾロ [1, 5-a] ピロロ [3, 2-e] ピリミジン

白色結晶

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0.95 (t, $J = 7.4$ Hz, 6H), 1.53-1.74 (m, 4H), 2.03 (s, 6H), 2.13 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 3.09 (t, $J = 9.2$ Hz, 2H), 3.68 (t, $J = 9.2$ Hz, 2H), 5.56-5.70 (m, 1H), 7.25 (s, 2H).

実施例 105 3-(4-ブromo-2,6-ジメチルフェニル)-8-(1-エチルプロピル)-2,5-ジメチル-8H-ピラゾロ[1,5-a]ピロロ[3,2-e]ピリミジン

白色結晶

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0.88 (t, $J = 7.3$ Hz, 6H), 1.70-2.10 (m, 4H), 2.05 (s, 6H), 2.22 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 5.82-6.04 (m, 1H), 6.61 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.95 (s, 2H).

実施例 106 4-[8-(1-エチルプロピル)-2,5-ジメチル-7,8-ジヒドロ-6H-ピラゾロ[1,5-a]ピロロ[3,2-e]ピリミジン-3-イル]-3,5-ジメチルベンズアルデヒド

黄色非晶質

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0.96 (t, $J = 7.3$ Hz, 6H), 1.52-1.74 (m, 4H), 2.15 (s, 3H), 2.16 (s, 6H), 2.28 (s, 3H), 3.10 (t, $J = 9.2$ Hz, 2H), 3.70 (t, $J = 9.1$ Hz, 2H), 5.56-5.71 (m, 1H), 7.62 (s, 2H), 9.98 (s, 1H).

実施例 107 1-4-[8-(1-エチルプロピル)-2,5-ジメチル-7,8-ジヒドロ-6H-ピラゾロ[1,5-a]ピロロ[3,2-e]ピリミジン-3-イル]-3,5-ジメチルフェニル-1-エタノン

淡黄色結晶

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0.96 (t, $J = 7.4$ Hz, 6H), 1.50-1.74 (m, 4H), 2.13 (s, 6H), 2.14 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 3.09 (t, $J = 9.2$ Hz, 2H), 3.69 (t, $J = 9.2$ Hz, 2H), 5.55-5.72 (m, 1H), 7.71 (s, 2H).

実施例 108 1-4-[8-(1-エチルプロピル)-2,5-ジメチル-8H-ピラゾロ[1,5-a]ピロロ[3,2-e]ピリミジン-3-イル]-3,5-ジメチルフェニル-1-エタノン

白色結晶

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.89 (t, *J* = 7.3 Hz, 6H), 1.80-2.08 (m, 4H), 2.14 (s, 6H), 2.23 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 5.88-6.02 (m, 1H), 6.61 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 7.74 (s, 2H).

実施例 109 8-(1-エチルプロピル)-3-(4-イソプロペニル-2,6-ジメチルフェニル)-2,5-ジメチル-8*H*-ピラゾロ[1,5-*a*]ピロロ[3,2-*e*]ピリミジン

白色結晶

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.89 (t, *J* = 7.4 Hz, 6H), 1.80-2.09 (m, 4H), 2.10 (s, 6H), 2.19 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 5.07 (s, 1H), 5.41 (s, 1H), 5.86-6.06 (m, 1H), 6.61 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 6.87 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 7.27 (s, 2H).

実施例 110 2-[8-(1-エチルプロピル)-2,5-ジメチル-8*H*-ピラゾロ[1,5-*a*]ピロロ[3,2-*e*]ピリミジン-3-イル]-3,5-ジメチルフエノール

黄白色非晶質

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.85-0.90 (m, 6H), 1.80-1.92 (m, 2H), 1.92-2.05 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 5.93 (br s, 1H), 6.63 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 6.75 (s, 2H), 6.89 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H).

実施例 111 2-(3-メシチル-2,5,7-トリメチル-8*H*-ピラゾロ[1,5-*a*]ピロロ[3,2-*e*]ピリミジン-8-イル)エチルメチルエーテル

黄褐色結晶

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 2.02 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.89 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 4.87 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 6.27 (s, 1H), 6.92 (s, 2H).

実施例 112 2-(8-(1-エチルプロピル)-2,5-ジメチル-8*H*-ピラゾロ[1,5-*a*]ピロロ[3,2-*e*]ピリミジン-3-イル)-3,5-ジメチルフエニルメタンスルフォネート

黄色油状物

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0.81-0.91 (m, 6H), 1.80-1.94 (m, 2H), 1.94-2.04 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 5.95 (br s, 1H), 6.61 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H).

実施例 113 8-ベンジル-3-メシチル-2,5-ジメチル-8H-ピラゾロ[1,5-a]ピロロ[3,2-e]ピリミジン 塩酸塩

灰白色結晶

MS (ESI) m/z 395 MH^+

実施例 114 3-(2-ブromo-4,6-ジメチルフェニル)-8-(2-メトキシエチル)-2,5-ジメチル-8H-ピラゾロ[1,5-a]ピロロ[3,2-e]ピリミジン 塩酸塩

白色結晶

MS (ESI) m/z 427, 429 MH^+

実施例 115 3-メシチル-2,5-ジメチル-8-(2-ピリジルメチル)-8H-ピラゾロ[1,5-a]ピロロ[3,2-e]ピリミジン 塩酸塩

褐色結晶

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.92 (s, 6H), 2.11 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 6.23 (s, 2H), 6.89 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 6.98 (s, 2H), 7.32 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.45 (dd, $J = 7.2$ Hz, 4.8 Hz, 1H), 7.94 (dd, $J = 7.2$ Hz, 7.2 Hz, 1H), 8.59 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H).

MS (ESI) m/z 396 MH^+

実施例 116 3-メシチル-2,5-ジメチル-8-(3-ピリジルメチル)-8H-ピラゾロ[1,5-a]ピロロ[3,2-e]ピリミジン 塩酸塩

淡黄色結晶

MS (ESI) m/z 396 MH^+

実施例 117 3-メシチル-2,5-ジメチル-8-(4-ピリジルメチル)-8H-ピラゾロ[1,5-a]ピロロ[3,2-e]ピリミジン 塩酸塩

淡黄色結晶

MS (ESI) m/z 396 MH^+

実施例 118 エチル 2-(2-(8-(1-エチルプロピル)-2,5-ジメチル-8H-ピラゾロ[1,5-a]ピロロ[3,2-e]ピリミジン-3-イル)-3,5-ジメチルフェノキシ)アセテート

黄白色結晶

1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 0.85-0.91 (m, 6H), 1.21 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.79-1.93 (m, 2H), 1.93-2.03 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 4.16 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.45 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 4.51 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 5.98 (br s, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.58 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 6.82-6.86 (m, 1H), 6.84 (s, 1H).

実施例 119 1-(2-(8-(1-エチルプロピル)-2,5-ジメチル-8H-ピラゾロ[1,5-a]ピロロ[3,2-e]ピリミジン-3-イル)-3,5-ジメチルフェノキシ)-2-メチル-2-プロパノール

黄色非晶質

1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 0.78 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.84 (s, 3H), 0.91 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 1.02 (s, 3H), 1.70-1.85 (m, 2H), 1.85-2.03 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 3.68 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.80 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 5.98 (br s, 1H), 6.60 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.85 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H).

実施例 120 (2-(8-(1-エチルプロピル)-2,5-ジメチル-8H-ピラゾロ[1,5-a]ピロロ[3,2-e]ピリミジン-3-イル)-3,5-ジメチルフェノキシ)メチルシアニド

淡橙色結晶

1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 0.88 (t, $J = 7.2$ Hz, 6H), 1.79-1.92 (m, 2H), 1.92-2.03 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 4.57 (s, 2H), 5.94 (br s, 1H), 6.60 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.60 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 6.94 (s, 1H).

実施例 121 2-(2-(8-(1-エチルプロピル)-2,5-ジメチル-8H-

ピラゾロ [1, 5-a] ピロロ [3, 2-e] ピリミジン-3-イル) -3, 5-ジメチルフェノキシ) アセトアミド

黄色非晶質

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0.876 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.880 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.80-1.92 (m, 2H), 1.92-2.06 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 4.39 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 4.56 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 5.46 (br s, 1H), 5.96 (br s, 1H), 6.61 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.88 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 8.32 (br s, 1H).

実施例 122 3-(2, 4-ジメトキシ-6-メチルフェニル)-8-(1-エチルプロピル)-2, 5-ジメチル-8H-ピラゾロ [1, 5-a] ピロロ [3, 2-e] ピリミジン

淡黄色結晶

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0.87 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.88 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.80-2.02 (m, 4H), 2.11 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 5.90-6.02 (m, 1H), 6.43 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 6.51 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.57 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H).

実施例 123 3-(2-ブロモ-4, 6-ジメチルフェニル)-8-[1-(メトキシメチル)プロピル]-2, 5-ジメチル-8H-ピラゾロ [1, 5-a] ピロロ [3, 2-e] ピリミジン 塩酸塩

MS (ESI) m/z 455, 457 MH^+

実施例 124 3-(2-ブロモ-4, 6-ジメチルフェニル)-2, 5-ジメチル-8-(1-プロピルブチル)-8H-ピラゾロ [1, 5-a] ピロロ [3, 2-e] ピリミジン 塩酸塩

MS (ESI) m/z 469 MH^+

実施例 125 3-メシチル-2, 5-ジメチル-8-ネオペンチル-8H-ピラゾロ [1, 5-a] ピロロ [3, 2-e] ピリミジン

褐色油状物

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.04 (s, 9H), 2.02 (s, 6H), 2.25 (s, 3H), 2.33 (s, 3H),

2.63 (s, 3H), 4.72 (s, 2H), 6.53 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 6.76 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 6.97 (s, 2H).

実施例 126 8-(1-エチルブチル)-3-メシチル-2,5-ジメチル-8H-ピラゾロ[1,5-a]ピロロ[3,2-e]ピリミジン

褐色油状物

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.87 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 0.91 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.13-1.40 (m, 2H), 1.80-2.00 (m, 4H), 2.03 (s, 6H), 2.24 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 6.00-6.13 (m, 1H), 6.59 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 6.97 (s, 2H).

実施例 127 8-(1,3-ジメチルブチル)-3-メシチル-2,5-ジメチル-8H-ピラゾロ[1,5-a]ピロロ[3,2-e]ピリミジン

褐色油状物

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.95 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.96 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 1.44-1.52 (m, 1H), 1.56 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.60-1.68 (m, 2H), 1.85-1.93 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 6.20-6.30 (m, 1H), 6.57 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 6.97 (s, 2H).

実施例 128 3-メシチル-2,5-ジメチル-8-(1-メチルブチル)-8H-ピラゾロ[1,5-a]ピロロ[3,2-e]ピリミジン

褐色油状物

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.93 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 1.20-1.43 (m, 2H), 1.58 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.80-1.97 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 6.12-6.20 (m, 1H), 6.57 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 6.97 (s, 2H).

実施例 129 3-メシチル-2,5-ジメチル-8-(2-メチルブチル)-8H-ピラゾロ[1,5-a]ピロロ[3,2-e]ピリミジン

褐色油状物

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.95 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.00 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.25-1.37 (m, 1H), 1.43-1.58 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 2.05-2.20 (m,

1H), 2.24 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 4.48 (dd, $J = 8.0, 13.6$ Hz, 1H), 4.74 (dd, $J = 6.8, 13.6$ Hz, 1H), 6.52 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 6.74 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 6.97 (s, 2H).

実施例 130 2-(3-メシチル-2,5-ジメチル-7-プロピル-8H-ピラゾロ [1,5-a] ピロロ [3,2-e] ピリミジン-8-イル) エチル メチル エーテル

黄褐色油状物

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.09 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.75-1.82 (m, 2H), 2.03 (s, 6H), 2.24 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.77 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.88 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 4.89 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 6.26 (s, 1H), 6.97 (s, 2H).

実施例 131 8-(1-エチルプロピル)-3-(2-イソプロベニル-4,6-ジメチルフェニル)-2,5-ジメチル-8H-ピラゾロ [1,5-a] ピロロ [3,2-e] ピリミジン

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0.86 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 0.88 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.62 (s, 3H), 1.80-2.03 (m, 4H), 2.05 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 4.79 (s, 1H), 4.80 (s, 1H), 5.86-6.04 (m, 1H), 6.59 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.05 (s, 1H).

実施例 132 3-メシチル-8-[1-(メトキシメチル) プロピル]-2,5-ジメチル-8H-ピラゾロ [1,5-a] ピロロ [3,2-e] ピリミジン

白色結晶

MS (ESI) m/z 391 MH^+

実施例 133 8-イソペンチル-3-メシチル-2,5-ジメチル-8H-ピラゾロ [1,5-a] ピロロ [3,2-e] ピリミジン

褐色油状物

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.04 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H), 1.65-1.80 (m, 1H), 1.84-1.90 (m, 2H), 2.03 (s, 6H), 2.25 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 4.79-4.83 (m, 2H), 6.53 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 6.78 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 6.98 (s, 2H).

実施例 1 3 4 3-(2,6-ジメトキシ-4-メチルフェニル)-8-(1-エチル
プロピル)-2,5-ジメチル-8H-ピラゾロ[1,5-a]ピロロ[3,2-e]
ピリミジン

淡褐色結晶

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.87 (t, J = 7.2 Hz, 6H), 1.80-2.00 (m, 4H), 2.32 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 3.75 (s, 6H), 6.52 (s, 2H), 6.55 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 3.2 Hz, 1H).

実施例 1 3 5 2-(3-メシチル-2,5-ジメチル-8H-ピラゾロ[1,5-a]
ピロロ[3,2-e]ピリミジン-8-イル)-プロピル メチル エーテル

白色結晶

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.63 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 2.02 (s, 6H), 2.24 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 3.70-3.82 (m, 2H), 6.30-6.40 (m, 1H), 6.56 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.97 (s, 2H), 7.01 (d, J = 3.6 Hz, 1H).

実施例 1 3 6 3-(2-ブromo-4,6-ジメチルフェニル)-8-(1-エチル
チル)-2,5-ジメチル-8H-ピラゾロ[1,5-a]ピロロ[3,2-e]ピリ
ミジン

褐色油状物

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.83-0.93 (m, 6H), 1.10-1.40 (m, 2H), 1.80-2.00 (m, 4H), 2.09 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 6.00-6.10 (m, 1H), 6.59 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.07 (br s, 1H), 7.37 (br s, 1H).

実施例 1 3 7 8-(1,2-ジメチルプロピル)-3-メシチル-2,5-ジメチル
-8H-ピラゾロ[1,5-a]ピロロ[3,2-e]ピリミジン

白色結晶

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.85 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.06 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.58 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 2.02 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 2.05-2.20 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 5.85-5.96 (m, 1H), 6.57 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.97 (s, 2H).

実施例 138 2-(7-エチル-3-メシチル-2,5-ジメチル-8H-ピラゾロ
[1,5-a]ピロロ-[3,2-e]ピリミジン-8-イル)エチルメチルエーテ
ル

赤白色結晶

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.38 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 2.03 (s, 6H), 2.24 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.82 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.88 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 4.88 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 6.27 (s, 1H), 6.97 (s, 2H).

実施例 139 8-ブチル-3-メシチル-2,5-ジメチル-7-プロピル-8H-
ピラゾロ-[1,5-a]ピロロ-[3,2-e]ピリミジン

黄色油状物

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.02 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.09 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 1.43-1.53 (m, 2H), 1.75-1.83 (m, 2H), 1.83-1.92 (m, 2H), 2.03 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.70 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 4.72 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 6.26 (s, 1H), 6.97 (s, 2H).

実施例 140 3-メシチル-2,5,8-トリメチル-7-プロピル-8H-ピラゾ
ロ-[1,5-a]ピロロ-[3,2-e]ピリミジン

白色非晶質

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.08 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.74-1.80 (m, 2H), 2.02 (s, 6H), 2.27 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.68 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 4.35 (s, 3H), 6.27 (s, 1H), 6.97 (s, 2H).

実施例 141 8-(1-エチルプロピル)-3-(2-イソプロペニル-4,6-ジ
メチルフェニル)-2,5-ジメチル-8H-ピラゾロ-[1,5-a]ピロロ-[3,2
-e]ピリミジン

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.88 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 0.93 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.07 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.10 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.80-2.08 (m, 4H), 1.99 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.65-2.80 (m, 1H), 5.84-6.07 (m, 1H), 6.59 (dd, J = 3.3, 1.0 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 3.3, 1.0 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.06 (s, 1H).

実施例 1 4 2 2 - (3 - メシチル - 2, 5 - ジメチル - 8 H - ピラゾロ [1, 5 - a] ピロロ [3, 2 - e] ピリミジン - 8 - イル) - 1 - ブタノール

褐色非晶質

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.03 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.90-2.10 (m, 2H), 2.04 (s, 6H), 2.24 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 3.60 (br s, 1H), 3.80-3.85 (m, 1H), 4.10-4.17 (m, 1H), 5.80-5.90 (m, 1H), 6.63 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.97 (s, 2H).

実施例 1 4 3 2 - (3 - メシチル - 2, 5 - ジメチル - 8 H - ピラゾロ [1, 5 - a] ピロロ [3, 2 - e] ピリミジン - 8 - イル) - 1 - ペンタノール

褐色非晶質

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.97 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.33-1.45 (m, 2H), 1.90-2.10 (m, 2H), 1.99 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 3.82 (dd, J = 8.8, 11.2 Hz, 1H), 4.04-4.14 (m, 1H), 5.95-6.05 (m, 1H), 6.63 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.97 (s, 2H).

実施例 1 4 4 8 - (1 - エチルプロピル) - 3 - (2 - イソプロピル - 4, 6 - ジメチルフェニル) - 2, 5 - ジメチル - 8 H - ピラゾロ [1, 5 - a] ピロロ [3, 2 - e] ピリミジン

白色結晶

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.88 (t, J = 7.4 Hz, 6H), 1.27 (d, J = 7.0 Hz, 6H), 1.80-2.04 (m, 4H), 2.05 (s, 6H), 2.24 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.81-2.93 (m, 1H), 5.88-6.04 (m, 1H), 6.59 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 6.98 (s, 2H).

実施例 1 4 5 1 - 2 - [8 - (1 - エチルプロピル) - 2, 5 - ジメチル - 8 H - ピラゾロ [1, 5 - a] ピロロ [3, 2 - e] ピリミジン - 3 - イル] - 3, 5 - ジメチルフェニルエチル メチル エーテル

黄色結晶

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.88 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 0.92 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.14 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 1.30 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 1.80-2.04 (m, 4H), 2.02 (s, 2H),

2.05 (s, 1H), 2.22 (s, 2H), 2.24 (s, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 3.11 (s, 1H), 3.22 (s, 2H), 4.10-4.18 (m, 1H), 5.87-6.02 (m, 1H), 6.60 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.25 (s, 1H).

実施例 146 1-2-[8-(1-エチルプロピル)-2,5-ジメチル-7,8-ジヒドロ-6H-ピラゾロ[1,5-a]ピロロ[3,2-e]ピリミジン-3-イル]-3,5-ジメチルフェニルエチルメチルエーテル

黄色油状物

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.90-1.02 (m, 6H), 1.13 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 1.30 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 1.52-1.78 (m, 4H), 2.00 (s, 2H), 2.05 (s, 1H), 2.14 (s, 2H), 2.16 (s, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 3.10 (s, 1H), 3.21 (s, 2H), 3.09 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 3.69 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 4.08-4.18 (m, 1H), 5.57-5.69 (m, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.18 (s, 0.34H), 7.20 (s, 0.66H).

実施例 147 8-(sec-ブチル)-3-メシチル-2,5-ジメチル-8H-ピラゾロ[1,5-a]ピロロ[3,2-e]ピリミジン

淡黄色結晶

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.92 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 1.59 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 1.90-2.00 (m, 4H), 2.02 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 6.02-6.08 (m, 1H), 6.58 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 6.97 (s, 2H).

実施例 148 2-(3-メシチル-2,5-ジメチル-8H-ピラゾロ[1,5-a]ピロロ[3,2-e]ピリミジン-8-イル)-1-ヘキサノール

淡褐色結晶

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.89 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.25-1.42 (m, 4H), 1.90-2.00 (m, 2H), 1.99 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 3.60 (br s, 1H), 3.74-3.84 (m, 1H), 4.12 (dd, $J = 3.2, 11.2$ Hz, 1H), 5.90-6.00 (m, 1H), 6.62 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 6.97 (s, 2H).

実施例 149 3-(2-ブromo-4,6-ジメチルフェニル)-2,5-ジメチル-8-(1-メチルブチル)-7,8-ジヒドロ-6H-ピラゾロ[1,5-a]ピロロ

[3, 2-e] ピリミジン

白色非晶質

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.95 (dt, *J* = 7.4, 4.4 Hz, 3H), 1.27 (dd, *J* = 4.4, 2.2 Hz, 3H), 1.30-1.59 (m, 4H), 2.08 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 3.05 (t, *J* = 9.2 Hz, 2H), 3.74 (t, *J* = 9.2 Hz, 2H), 5.80-5.93 (m, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.33 (s, 1H).

実施例 150 3-(2-ブロモ-4,6-ジメチルフェニル)-2,5-ジメチル-8-(1-メチルブチル)-8H-ピラゾロ[1,5-a]ピロロ[3,2-e]ピリミジン

白色非晶質

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.93 (dt, *J* = 7.3, 2.0 Hz, 3H), 1.18-1.48 (m, 2H), 1.57 (dd, *J* = 6.8, 2.4 Hz, 3H), 1.77-1.98 (m, 2H), 2.08 (d, *J* = 8.4 Hz, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 6.10-6.22 (m, 1H), 6.58 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.37 (s, 1H).

実施例 151 3-(2-ブロモ-4,6-ジメチルフェニル)-4,6-ジメチルブチル)-2,5-ジメチル-7,8-ジヒドロ-6H-ピラゾロ[1,5-a]ピロロ[3,2-e]ピリミジン

淡黄色非晶質

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.96 (d, *J* = 2.2 Hz, 3H), 0.98 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 1.26 (dd, *J* = 5.3, 1.3 Hz, 3H), 1.31-1.42 (m, 1H), 1.53-1.70 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 3.05 (t, *J* = 9.5 Hz, 2H), 3.62-3.80 (m, 2H), 5.93-6.05 (m, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.33 (s, 1H).

実施例 152 3-(2-ブロモ-4,6-ジメチルフェニル)-8-(1,3-ジメチルブチル)-2,5-ジメチル-8H-ピラゾロ[1,5-a]ピロロ[3,2-e]ピリミジン

淡褐色非晶質

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.91-1.00 (m, 6H), 1.40-1.70 (m, 2H), 1.55 (dd, *J* = 6.6, 2.9 Hz, 3H), 1.83-1.94 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.63

(s, 3H), 6.20-6.32 (m, 1H), 6.58 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.37 (s, 1H).

実施例 153 3-(2-ブロモ-4,6-ジメチルフェニル)-8-(1,2-ジメチルプロピル)-2,5-ジメチル-7,8-ジヒドロ-6H-ピラゾロ[1,5-a]ピロロ[3,2-e]ピリミジン

淡黄色非晶質

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0.97 (t, $J = 6.1$ Hz, 3H), 1.04 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.30 (dd, $J = 5.0, 1.7$ Hz, 3H), 1.79-1.92 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.72 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 3.06 (t, $J = 9.2$ Hz, 2H), 3.64-3.84 (m, 2H), 5.48-5.62 (m, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.33 (s, 1H).

実施例 154 3-(2-ブロモ-4,6-ジメチルフェニル)-8-(1,2-ジメチルプロピル)-2,5-ジメチル-8H-ピラゾロ[1,5-a]ピロロ[3,2-e]ピリミジン

淡黄色非晶質

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0.86 (t, $J = 6.5$ Hz, 3H), 1.05 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.57 (dd, $J = 4.2, 2.7$ Hz, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.00-2.20 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 5.84-5.98 (m, 1H), 6.57 (dd, $J = 3.5, 1.1$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.37 (s, 1H).

実施例 155 2-[3-(2-ブロモ-4,6-ジメチルフェニル)-2,5-ジメチル-7,8-ジヒドロ-6H-ピラゾロ[1,5-a]ピロロ[3,2-e]ピリミジン-8-イル]プロピル メチル エーテル

黄色非晶質

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.30 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H), 2.06 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 3.00-3.12 (m, 2H), 3.37 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H), 3.47-3.55 (m, 1H), 3.58-3.67 (m, 1H), 3.76-3.86 (m, 2H), 6.05-6.18 (m, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.33 (s, 1H).

実施例 156 2-[3-(2-ブロモ-4,6-ジメチルフェニル)-2,5-ジメチル-8H-ピラゾロ[1,5-a]ピロロ[3,2-e]ピリミジン-8-イル]ブ

ロピル メチル エーテル

淡黄色非晶質

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.63 (dd, *J* = 7.1, 4.1 Hz, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 3.70-3.84 (m, 2H), 6.29-6.42 (m, 1H), 6.57 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 7.02 (dd, *J* = 4.8, 3.5 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.37 (s, 1H).

実施例 157 3-(2-ブロモ-4,6-ジメチルフェニル)-8-イソペンチル-2,5-ジメチル-7,8-ジヒドロ-6*H*-ピラゾロ[1,5-*a*]ピロロ[3,2-*e*]ピリミジン

淡黄色非晶質

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.01 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H), 1.58-1.67 (m, 2H), 1.67-1.79 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 3.07 (dd, *J* = 10.0, 8.2 Hz, 2H), 3.68-3.84 (m, 2H), 4.10-4.23 (m, 1H), 4.24-4.38 (m, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.33 (s, 1H).

実施例 158 3-(2-ブロモ-4,6-ジメチルフェニル)-8-イソペンチル-2,5-ジメチル-8*H*-ピラゾロ[1,5-*a*]ピロロ[3,2-*e*]ピリミジン

白色非晶質

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.03 (d, *J* = 5.5 Hz, 6H), 1.67-1.79 (m, 1H), 1.82-1.91 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 4.71-4.90 (m, 2H), 6.53 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 6.78 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.37 (s, 1H).

実施例 159 3-(2-ブロモ-4,6-ジメチルフェニル)-8-(*sec*-ブチル)-2,5-ジメチル-7,8-ジヒドロ-6*H*-ピラゾロ[1,5-*a*]ピロロ[3,2-*e*]ピリミジン

黄色結晶

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.98 (td, *J* = 7.3, 5.3 Hz, 3H), 1.28 (dd, *J* = 6.6, 4.0 Hz, 3H), 1.54-1.74 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 3.06 (t, *J* = 9.2 Hz, 2H), 3.63-3.80 (m, 2H), 5.68-5.82 (m, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.33 (s, 1H).

実施例 160 3-(2-ブロモ-4,6-ジメチルフェニル)-8-(sec-ブチル)-2,5-ジメチル-8H-ピラゾロ[1,5-a]ピロロ[3,2-e]ピリミジン

黄色結晶

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.92 (td, J = 7.3, 3.1 Hz, 3H), 1.58 (dd, J = 6.8, 1.7 Hz, 3H), 1.87-2.00 (m, 2H), 2.08 (d, J = 7.5 Hz, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 5.95-6.12 (m, 1H), 6.58 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.37 (s, 1H).

実施例 161 3-メシチル-2,5-ジメチル-8-(1-フェニルエチル)-8H-ピラゾロ[1,5-a]ピロロ[3,2-e]ピリミジン 塩酸塩

褐色非晶質

MS (ESI) m/z 409 MH⁺

実施例 162 2-(7-イソプロピル-3-メシチル-2,5-ジメチル-8H-ピラゾロ[1,5-a]ピロロ[3,2-e]ピリミジン-8-イル)エチルメチルエーテル

白色結晶

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.35 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 2.02 (s, 6H), 2.24 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 3.15-3.27 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.86 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 4.94 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 6.29 (s, 1H), 6.97 (s, 2H).

実施例 163 8-イソペンチル-3-メシチル-2,5-ジメチル-7-プロピル-8H-ピラゾロ[1,5-a]ピロロ[3,2-e]ピリミジン

黄色結晶

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.07 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 1.09 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.72-1.86 (m, 5H), 2.03 (s, 6H), 2.24 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.70 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 4.73 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 6.26 (s, 1H), 6.96 (s, 2H).

実施例 164 8-(1-ベンジルプロピル)-3-メシチル-2,5-ジメチル-8H-ピラゾロ[1,5-a]ピロロ[3,2-e]ピリミジン

白色結晶

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.94 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.90-2.07 (m, 2H), 2.00 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 3.08-3.23 (m, 2H), 6.20-6.38 (m, 1H), 6.57 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 6.86 (br s, 1H), 6.96 (s, 2H), 7.01-7.15 (m, 5H).

実施例 165 *N*-5-[2, 5-ジメチル-8-(1-プロピルブチル)-8*H*-ピラゾロ[1, 5-*a*]ピロロ[3, 2-*e*]ピリミジン-3-イル]-4-メチル-2-ピリジル-*N*, *N*-ジメチルアミン

褐色油状物

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.90 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H), 1.05-1.40 (m, 4H), 1.78-1.86 (m, 4H), 2.19 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 3.12 (s, 6H), 6.13-6.20 (m, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.59 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H).

実施例 166 2-(3-メシチル-2, 5-ジメチル-8*H*-ピラゾロ[1, 5-*a*]ピロロ[3, 2-*e*]ピリミジン-8-イル)ヘキシルメチルエーテル

黄色油状物

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.85 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.15-1.42 (m, 4H), 1.90-2.02 (m, 2H), 2.02 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 3.73-3.83 (m, 2H), 6.20-6.36 (m, 1H), 6.57 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 6.97 (s, 2H), 7.00 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H).

実施例 167 8-(シクロプロピルメチル)-3-メシチル-2, 5-ジメチル-7-プロピル-8*H*-ピラゾロ[1, 5-*a*]ピロロ[3, 2-*e*]ピリミジン

黄色油状物

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.49-0.54 (m, 2H), 0.60-0.64 (m, 2H), 1.10 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.29-1.40 (m, 1H), 1.77-1.87 (m, 2H), 2.02 (s, 6H), 2.24 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.75 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 4.73 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 6.31 (s, 1H), 6.97 (s, 2H).

実施例 168 3-(3-メシチル-2, 5-ジメチル-7-プロピル-8*H*-ピラゾロ[1, 5-*a*]ピロロ[3, 2-*e*]ピリミジン-8-イル)プロピルメチルエー

ーテル

黄色油状物

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.09 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.74-1.84 (m, 2H), 2.02 (s, 3H), 2.16-2.24 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.73 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.47 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 4.80 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 6.27 (s, 1H), 6.97 (s, 2H).

実施例 169 2-(3-メシチル-2, 5-ジメチル-7-プロピル-8 H-ピラゾロ [1, 5-a] ピロロ [3, 2-e] プリミジン-8-イル) エチル シアニド

黄色油状物

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.11 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.76-1.88 (m, 2H), 2.02 (s, 6H), 2.23 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.80 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 3.19 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 4.93 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 6.32 (s, 1H), 6.97 (s, 2H).

実施例 170 3-メシチル-2, 5-ジメチル-8-[2-(3-ピリジル) エチル]-8 H-ピラゾロ [1, 5-a] ピロロ [3, 2-e] プリミジン

MS (ESI) m/z 410 MH⁺

実施例 171 8-(ジシクロプロピルメチル)-3-メシチル-2, 5-ジメチル-8 H-ピラゾロ [1, 5-a] ピロロ [3, 2-e] プリミジン

MS (ESI) m/z 399 MH⁺

実施例 172 3-メシチル-2, 5-ジメチル-8-フェネチル-8 H-ピラゾロ [1, 5-a] ピロロ [3, 2-e] プリミジン

白色結晶

MS (ESI) m/z 409 MH⁺

実施例 173 3-メシチル-2, 5-ジメチル-8-(2-フェニルプロピル)-8 H-ピラゾロ [1, 5-a] ピロロ [3, 2-e] プリミジン 塩酸塩

MS (ESI) m/z 423 MH⁺

実施例 174 2-(3-メシチル-2, 5-ジメチル-8 H-ピラゾロ [1, 5-a] ピロロ [3, 2-e] プリミジン-8-イル) エチル メチル エーテル

白色結晶

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 2.02 (s, 6H), 2.24 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 3.90 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 5.00 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 6.52 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 6.97 (s, 2H).

実施例 175 3-(3-メシチル-2,5-ジメチル-8-H-ピラゾロ[1,5-a]ピロロ[3,2-e]ピリミジン-8-イル)プロピルメチルエーテル 塩酸塩
白色結晶

^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.94 (s, 6H), 2.11-2.20 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 3.39 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 4.82 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 6.92 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 7.01 (s, 2H), 7.35 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H).

実施例 176 (diastereomer mixture) 3-メシチル-2,5-ジメチル-8-(2-メチルシクロヘキシル)-8-H-ピラゾロ[1,5-a]ピロロ[3,2-e]ピリミジン 塩酸塩

淡黄色油状物

^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 0.66-0.82 (d x 2, $J = 6.6, 6.9$ Hz, 3H), 1.16-2.12 (m, 9H), 1.90-1.95 (s x 2, 6H), 2.16-2.20 (s x 2, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 5.50-5.75 (m, 1H), 6.84-6.98 (br d x 2, $J = 3.0, 3.0$ Hz, 1H), 6.99 (s, 2H), 7.37-7.55 (br d x 2, $J = 3.0, 3.0$ Hz, 1H).

実施例 177 8-(1-エチル-1-H-5-ピラゾリル)-3-メシチル-2,5-ジメチル-8-H-ピラゾロ[1,5-a]ピロロ[3,2-e]ピリミジン

褐色油状物

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.35 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.98 (s, 6H), 2.09 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 3.92 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 6.48 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 6.95 (s, 2H), 7.69 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H).

実施例 178 8-イソブチル-3-メシチル-2,5-ジメチル-7-プロピル-8-H-ピラゾロ[1,5-a]ピロロ[3,2-e]ピリミジン

黄色油状物

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0.97 (t, $J = 6.8$ Hz, 6H), 1.08 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H),

1.76-1.81 (m, 2H), 2.03 (s, 6H), 2.24 (s, 3H), 2.30-2.35 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.69 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 4.45-4.58 (m, 2H), 6.27 (s, 1H), 6.96 (s, 2H).

実施例 179 8-(2-エチルブチル)-3-メシチル-2,5-ジメチル-7-プロピル-8H-ピラゾロ[1,5-a]ピロロ[3,2-e]ピリミジン

褐色油状物

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.94 (t, $J = 7.6$ Hz, 6H), 1.08 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.24-1.36 (m, 2H), 1.38-1.52 (m, 2H), 1.74-1.84 (m, 2H), 1.96-2.04 (m, 1H), 2.03 (s, 6H), 2.24 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.69 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 4.59-4.62 (m, 2H), 6.28 (s, 1H), 6.97 (s, 2H).

実施例 180 3-メシチル-2,5-ジメチル-8-(1-メチルブチル)-7-プロピル-8H-ピラゾロ[1,5-a]ピロロ[3,2-e]ピリミジン

褐色結晶

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.92 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 1.12 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.11-1.22 (m, 2H), 1.23-1.44 (m, 2H), 1.65 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.81-1.87 (m, 2H), 2.02 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.80-2.90 (m, 2H), 6.32 (s, 1H), 6.84-6.92 (m, 1H), 6.97 (s, 2H).

実施例 181 8-(1-ベンジルブチル)-3-メシチル-2,5-ジメチル-8H-ピラゾロ[1,5-a]ピロロ[3,2-e]ピリミジン 塩酸塩

褐色非晶質

$\text{MS (ESI)} m/z$ 451 MH^+

実施例 182 3-メシチル-8-[2-メトキシ-1-(メトキシメチル)エチル]-2,5-ジメチル-8H-ピラゾロ[1,5-a]ピロロ[3,2-e]ピリミジン

白色結晶

$\text{MS (ESI)} m/z$ 407 MH^+

実施例 183 4-[8-(1-エチルプロピル)-2,5-ジメチル-8H-ピラゾロ[1,5-a]ピロロ[3,2-e]ピリミジン-3-イル]-3,5-ジメチルフェニルメチルエーテル

白色結晶

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0.89 (t, $J = 7.2$ Hz, 6H), 1.82-2.04 (m, 4H), 2.05 (s, 6H), 2.24 (s, 3H), 2.63 (s, 3H); 3.83 (s, 3H), 5.97 (br s, 1H), 6.59 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 6.71 (s, 2H), 6.86 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H).

実施例 184 8-(1-エチル-3-メチルブチル)-3-メシチル-2,5-ジメチル-8H-ピラゾロ[1,5-a]ピロロ[3,2-e]ピリミジン

褐色油状物

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0.83 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.90 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.95 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 1.32-1.40 (m, 1H), 1.70-2.00 (m, 4H), 2.03 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 6.10-6.20 (m, 1H), 6.59 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 6.97 (s, 2H).

実施例 185 8-(2-エトキシエチル)-3-メシチル-2,5-ジメチル-7-プロピル-8H-ピラゾロ[1,5-a]ピロロ[3,2-e]ピリミジン

黄色油状物

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.08 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.14 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.74-1.83 (m, 2H), 2.02 (s, 6H), 2.23 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.78 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 3.51 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.90 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 4.89 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 6.26 (s, 1H), 6.97 (s, 2H).

実施例 186 8-シクロヘプチル-3-メシチル-2,5-ジメチル-8H-ピラゾロ[1,5-a]ピロロ[3,2-e]ピリミジン 塩酸塩

白色結晶

^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.57-1.88 (m, 8H), 1.94 (s, 6H), 2.00-2.20 (m, 4H), 2.19 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 5.90 (br s, 1H), 6.93 (br d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.00 (s, 2H), 7.52 (br d, $J = 3.2$ Hz, 1H).

実施例 187 4-[8-(1-エチルプロピル)-2,5-ジメチル-8H-ピラゾロ[1,5-a]ピロロ[3,2-e]ピリミジン-3-イル]-3,5-ジメチルフェニル イソプロピル エーテル

白色結晶

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0.89 (t, $J = 7.0$ Hz, 6H), 1.36 (d, $J = 6.0$ Hz, 6H), 1.80-2.05 (m, 4H), 2.03 (s, 6H), 2.23 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 4.50-4.62 (m, 1H), 6.59 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 6.69 (s, 2H), 6.86 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H).

実施例 188 8-(1-エチルプロピル)-2,5-ジメチル-3-(3-ピリジル)-8H-ピラゾロ[1,5-a]ピロロ[3,2-e]ピリミジン 二塩酸塩

白色結晶

^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 0.71 (t, $J = 7.4$ Hz, 6H), 1.90-2.00 (m, 4H), 2.71 (s, 3H), 2.75 (s, 3H), 5.80 (br s, 1H), 6.96 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 8.14 (dd, $J = 8.4, 5.5$ Hz, 1H), 8.77 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 9.01 (dd, $J = 8.4, 2.0$ Hz, 1H), 9.40 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H).

実施例 189 8-イソブチル-3-メシチル-2,5-ジメチル-8H-ピラゾロ[1,5-a]ピロロ[3,2-e]ピリミジン 塩酸塩

白色結晶

^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 0.93 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H), 1.93 (s, 6H), 2.17 (s, 3H), 2.22-2.32 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 4.58 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 6.85 (br d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 6.99 (s, 2H), 7.32 (br d, $J = 3.0$ Hz, 1H).

実施例 190 3-メシチル-8-(4-メトキシブチル)-2,5-ジメチル-7-プロピル-8H-ピラゾロ[1,5-a]ピロロ[3,2-e]ピリミジン

黄色油状物

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.09 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 1.69-1.83 (m, 4H), 1.91-2.00 (m, 2H), 2.03 (s, 6H), 2.25 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.71 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.48 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 4.76 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.26 (s, 1H), 6.97 (s, 2H).

実施例 191 8-ベンジル-3-メシチル-2,5-ジメチル-7-プロピル-8H-ピラゾロ[1,5-a]ピロロ[3,2-e]ピリミジン

白色非晶質

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0.98 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 1.64-1.72 (m, 2H), 2.03 (s, 6H), 2.19 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.53 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 2.63 (s, 3H), 6.21 (s,

2H), 6.33 (s, 1H), 6.97 (s, 2H), 7.11 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 7.24-7.33 (m, 3H).

実施例 192 8-(2-フリルメチル)-3-メシチル-2,5-ジメチル-7-プロピル-8H-ピラゾロ[1,5-a]ピロロ[3,2-e]ピリミジン

白色非晶質

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.08 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.72-1.82 (m, 2H), 2.03 (s, 6H), 2.27 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.81 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 6.09 (s, 2H), 6.28 (s, 1H), 6.30 (dd, $J = 2.8, 3.2$ Hz, 1H), 6.40 (dd, $J = 0.4, 2.8$ Hz, 1H), 6.97 (s, 2H), 7.35 (dd, $J = 0.8, 5.6$ Hz, 1H).

実施例 193 4-(3-メシチル-2,5-ジメチル-7-プロピル-8H-ピラゾロ[1,5-a]ピロロ[3,2-e]ピリミジン-8-イル)-1-ブタノール

淡黄色油状物

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.10 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 1.72-1.86 (m, 4H), 2.02 (s, 6H), 2.04-2.12 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 3.90 (dd, $J = 6.4, 12.0$ Hz, 2H), 4.47 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.67 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.29 (s, 1H), 6.97 (s, 2H).

実施例 194 3-メシチル-2,5-ジメチル-7-プロピル-8H-ピラゾロ[1,5-a]ピロロ[3,2-e]ピリミジン

褐色油状物

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0.89 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 1.58-1.68 (m, 2H), 2.06 (s, 6H), 2.31 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.62 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.66 (s, 3H), 6.27 (s, 1H), 6.98 (s, 2H), 11.58 (s, 1H).

実施例 195 3-(4-ブロモ-2-メチルフェニル)-8-(1-エチルプロピル)-2,5-ジメチル-8H-ピラゾロ[1,5-a]ピロロ[3,2-e]ピリミジン

白色結晶

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0.82-0.94 (m, 6H), 1.80-2.05 (m, 4H), 2.23 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 5.96 (br s, 1H), 6.62 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.38 (dd, $J = 8.1, 2.1$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H).

実施例 196 3-[8-(1-エチルプロピル)-2,5-ジメチル-8 H-ピラゾ
ロ[1,5-a]ピロロ[3,2-e]ピリミジン-3-イル]-6-メチル2-ピリ
ジルメチル エーテル

白色結晶

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.85 (t, *J* = 7.3 Hz, 6H), 1.78-2.03 (m, 4H), 2.41 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 5.97 (br s, 1H), 6.59 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H).

実施例 197 3-メシチル-2,5-ジメチル-8-(1-フェニルプロピル)-8
H-ピラゾロ[1,5-a]ピロロ[3,2-e]ピリミジン

MS (ESI) *m/z* 423 MH⁺

実施例 198 8-ベンズヒドリル-3-メシチル-2,5-ジメチル-8 H-ピラゾ
ロ[1,5-a]ピロロ[3,2-e]ピリミジン

白色結晶

MS (ESI) *m/z* 471 MH⁺

実施例 199 8-(1,2-ジフェニルエチル)-3-メシチル-2,5-ジメチル
-8 H-ピラゾロ[1,5-a]ピロロ[3,2-e]ピリミジン 塩酸塩

黄色非晶質

MS (ESI) *m/z* 485 MH⁺

実施例 200 8-(2-イソプロポキシエチル)-3-メシチル-2,5-ジメチル
-7-プロピル-8 H-ピラゾロ[1,5-a]ピロロ[3,2-e]ピリミジン

黄色油状物

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.06 (m, 3H), 1.10 (d, *J* = 6.0 Hz, 6H), 1.74-1.82 (m, 2H), 2.03 (s, 6H), 2.24 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.79 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 3.57-3.63 (m, 1H), 3.89 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.86 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 6.25 (s, 1H), 6.97 (s, 2H).

実施例 201 2-(3-メシチル-2,5-ジメチル-7-プロピル-8 H-ピラゾ
ロ[1,5-a]ピロロ[3,2-e]ピリミジン-8-イル)エチルプロピル エー

テル

黄色油状物

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0.86 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 1.08 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 1.48-1.58 (m, 2H), 1.74-1.83 (m, 2H), 2.03 (s, 6H), 2.23 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.78 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 3.40 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.89 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 4.90 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 6.26 (s, 1H), 6.97 (s, 2H).

実施例 202 5-[8-(1-エチルプロピル)-2,5-ジメチル-8H-ピラゾロ [1,5-a]ピロロ [3,2-e]ピリミジン-3-イル]-6-メチル2-ピリジル メチル エーテル

白色結晶

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0.82-0.94 (m, 6H), 1.80-2.05 (m, 4H), 2.35 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 5.96 (br s, 1H), 6.61 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 6.66 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H).

実施例 203 3-(7-エチル-3-メシチル-2,5-ジメチル-8H-ピラゾロ [1,5-a]ピロロ [3,2-e]ピリミジン-8-イル)プロピル メチル エー

テル

白色結晶

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.39 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 2.02 (s, 6H), 2.16-2.24 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.78 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.47 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 4.78 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 6.27 (s, 1H), 6.96 (s, 2H).

実施例 204 3-メシチル-8-[(1R)-3-メトキシ-1-(メトキシメチル)プロピル]-2,5-ジメチル-8H-ピラゾロ [1,5-a]ピロロ [3,2-e]ピリミジン

黄色油状物

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 2.02 (s, 6H), 2.20-2.30 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 3.23-3.42 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.76-3.96 (m, 2H), 6.38-6.58 (m, 1H), 6.57 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 6.97 (s, 2H), 7.03 (br s, 1H).

実施例 205 3-メシチル-2,5-ジメチル-8-フェネチル-7-プロピル-8
H-シクロペンタ [e] ピラゾロ [1,5-a] ピリミジン

黄色油状物

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.05 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 1.70-1.80 (m, 2H), 2.05 (s, 6H), 2.30 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.56 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.61 (s, 3H), 3.21 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 4.91 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 6.26 (s, 1H), 6.98 (s, 2H), 7.21-7.27 (m, 1H), 7.28-7.34 (m, 4H).

実施例 206 N-(2-(3-メシチル-2,5-ジメチル-7-プロピル-8 H-
ピラゾロ [1,5-a] ピロロ [3,2-e] ピリミジン-8-イル) エチル) -N,
N-ジメチルアミン

黄色油状物

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.09 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.74-1.84 (m, 2H), 2.03 (s, 6H), 2.24 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.45 (s, 6H), 2.59 (s, 3H), 2.73 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.81 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 4.86 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 6.27 (s, 1H), 6.97 (s, 2H).

実施例 207 3-メシチル-8-(2-メトキシエチル)-7-(3-メトキシプロ
ピル)-2,5-ジメチル-8 H-ピラゾロ [1,5-a] ピロロ [3,2-e] ピリ
ミジン

黄色油状物

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.95-2.06 (m, 2H), 2.03 (s, 6H), 2.23 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.89 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 3.52 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.88 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 4.90 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 6.27 (s, 1H), 6.97 (s, 2H).

実施例 208 7-(3-(ベンジルオキシ)プロピル)-3-メシチル-8-(2-
メトキシエチル)-2,5-ジメチル-8 H-ピラゾロ [1,5-a] ピロロ [3,2-
e] ピリミジン

黄色油状物

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.72-2.20 (m, 2H), 1.95 (s, 6H), 2.16 (s, 3H), 2.26

(s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.85 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.27 (s, 3H), 3.55 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.80 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.82 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 6.17 (s, 1H), 6.90 (s, 2H), 7.19-7.23 (m, 1H), 7.25-7.31 (m, 4H).

実施例 209 7-ベンジル-8-ブチル-3-メシチル-2,5-ジメチル-8H-ピラゾロ [1, 5-a] ピロロ [3, 2-e] ピリミジン

MS (ESI) m/z 451 MH^+

実施例 210 7-ベンジル-3-メシチル-2,5,8-トリメチル-8H-ピラゾロ [1, 5-a] ピロロ [3, 2-e] ピリミジン

淡黄色非晶質

1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 2.02 (s, 6H), 2.25 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 4.12 (s, 2H), 4.23 (s, 3H), 6.31 (s, 1H), 6.97 (s, 2H), 7.21 - 7.36 (m, 5H).

MS (ESI) m/z 409 MH^+

実施例 211 7-エチル-8-(2-イソプロポキシエチル)-3-メシチル-2,5-ジメチル-8H-ピラゾロ [1, 5-a] ピロロ [3, 2-e] ピリミジン

1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 1.10 (d, $J = 6.0$ Hz, 6H), 1.38 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 2.03 (s, 6H), 2.23 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.84 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 3.59 (hept., $J = 6.0$ Hz, 1H), 3.89 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 4.86 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 6.26 (s, 1H), 6.97 (s, 2H).

MS (ESI) m/z 419 MH^+

実施例 212 3-メシチル-8-(2-(2-メトキシエトキシ)エチル)-2,5-ジメチル-7-プロピル-8H-ピラゾロ [1, 5-a] ピロロ [3, 2-e] ピリミジン

赤褐色油状物

1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 1.08 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.74-1.82 (m, 2H), 2.02 (s, 6H), 2.23 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.77 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.46-3.48 (m, 2H), 3.63-3.65 (m, 2H), 3.97 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 4.91 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 6.26 (s, 1H), 6.96 (s, 2H).

実施例 213 2-ブロモエチル (2-(3-メシチル-2,5-ジメチル-7-ブ

ロピル-8 H-ピラゾロ [1, 5-a] ピロロ [3, 2-e] プリミジン-8-イル)
エチル) エーテル

黄色油状物

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.09 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.74-1.83 (m, 2H), 2.03 (s, 6H), 2.23 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.79 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.40 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.80 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 4.00 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 4.91 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 6.27 (s, 1H), 6.97 (s, 2H).

実施例 2 1 4 (3-メシチル-2, 5-ジメチル-8 H-ピラゾロ [1, 5-a] ピ
ロロ [3, 2-e] プリミジン-8-イル) メチル メチル エーテル

淡黄色油状物

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 2.02 (s, 6H), 2.27 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 3.46 (s, 3H), 6.17 (s, 2H), 6.61 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 6.97 (s, 2H).

実施例 2 1 5 8-(1-エチルプロピル)-2, 5-ジメチル-3-(2, 4, 6-
トリメチル-3-ピリジル)-8 H-ピラゾロ [1, 5-a] ピロロ [3, 2-e] プ
リミジン

白色結晶

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.85-0.92 (m, 6H), 1.83-2.05 (m, 4H), 2.06 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 5.95 (br s, 1H), 6.62 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 6.97 (s, 1H).

実施例 2 1 6 4-[8-(1-エチルブチル)-2, 5-ジメチル-8 H-ピラゾロ
[1, 5-a] ピロロ [3, 2-e] プリミジン-3-イル]-3, 5-ジメチルフェ
ニル メチル エーテル

白色結晶

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.87 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 0.91 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.13-1.40 (m, 2H), 1.82-2.03 (m, 4H), 2.05 (s, 6H), 2.23 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 6.06 (br s, 1H), 6.59 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 6.71 (s, 2H), 6.86 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H).

実施例 2 1 7 3-(4-メトキシ-2, 6-ジメチルフェニル)-8-[1-(メトキシメチル)プロピル]-2, 5-ジメチル-8H-ピラゾロ[1, 5-a]ピロロ[3, 2-e]ピリミジン

白色結晶

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.95 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.95-2.10 (m, 2H), 2.03 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.74-3.79 (m, 1H), 3.80-3.90 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 6.19 (br s, 1H), 6.57 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.71 (s, 2H), 7.00 (d, J = 3.6 Hz, 1H).

実施例 2 1 8 3-(4-エトキシ-2, 6-ジメチルフェニル)-8-(1-エチルプロピル)-2, 5-ジメチル-8H-ピラゾロ[1, 5-a]ピロロ[3, 2-e]ピリミジン

淡黄色結晶

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.88 (t, J = 7.3 Hz, 6H), 1.43 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.82-2.05 (m, 4H), 2.04 (s, 6H), 2.23 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 4.05 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 5.96 (br s, 1H), 6.59 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 6.70 (s, 2H), 6.85 (d, J = 3.5 Hz, 1H).

実施例 2 1 9 3-メシチル-2, 5-ジメチル-8-[(1S)-1-フェニルエチル]-8H-ピラゾロ[1, 5-a]ピロロ[3, 2-e]ピリミジン

MS (FAB) m/z 409 MH⁺

実施例 2 2 0 3-メシチル-8-(3-メトキシベンジル)-2, 5-ジメチル-8H-ピラゾロ[1, 5-a]ピロロ[3, 2-e]ピリミジン

MS (FAB) m/z 425 MH⁺

実施例 2 2 1 3-メシチル-8-(4-メトキシベンジル)-2, 5-ジメチル-8H-ピラゾロ[1, 5-a]ピロロ[3, 2-e]ピリミジン

MS (FAB) m/z 425 MH⁺

実施例 2 2 2 3-メシチル-2, 5-ジメチル-8-(2-メチルベンジル)-8H-ピラゾロ[1, 5-a]ピロロ[3, 2-e]ピリミジン

MS (FAB) m/z 409 MH⁺

実施例 2 2 3 3-メシチル-2, 5-ジメチル-8-(3-メチルベンジル)-8H-ピラゾロ[1, 5-a]ピロロ[3, 2-e]ピリミジン

MS (FAB) m/z 409 MH^+

実施例 2 2 4 3-メシチル-2, 5-ジメチル-8-[(1R)-1-フェニルエチル]-8H-ピラゾロ[1, 5-a]ピロロ[3, 2-e]ピリミジン

MS (FAB) m/z 409 MH^+

実施例 2 2 5 エチル 4-(3-メシチル-2, 5-ジメチル-8H-ピラゾロ[1, 5-a]ピロロ[3, 2-e]ピリミジン-8-イル) ブタノン

MS (FAB) m/z 419 MH^+

実施例 2 2 6 3-メシチル-2, 5-ジメチル-8-[2-(メチルスルファニル)エチル]-8H-ピラゾロ[1, 5-a]ピロロ[3, 2-e]ピリミジン

MS (ESI) m/z 379 MH^+

実施例 2 2 7 3-メシチル-2, 5-ジメチル-8-(1, 2, 2-トリメチルプロピル)-8H-ピラゾロ[1, 5-a]ピロロ[3, 2-e]ピリミジン

MS (FAB) m/z 389 MH^+

実施例 2 2 8 (3-メシチル-2, 5-ジメチル-7-プロピル-8H-ピラゾロ[1, 5-a]ピロロ[3, 2-e]ピリミジン-8-イル) メチル メチル エーテル

黄色油状物

1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 1.08 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.75-1.84 (m, 2H), 2.02 (s, 6H), 2.26 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.79 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.43 (s, 3H), 6.27 (s, 2H), 6.34 (s, 1H), 6.97 (s, 2H).

実施例 2 2 9 3-メシチル-2, 5-ジメチル-8-ベンチル-7-プロピル-8H-ピラゾロ[1, 5-a]ピロロ[3, 2-e]ピリミジン

MS (ESI) m/z 417 MH^+

実施例 2 3 0 3-(8-エチル-3-メシチル-2, 5-ジメチル-8H-ピラゾロ[1, 5-a]ピロロ[3, 2-e]ピリミジン-7-イル) プロピル メチル エーテル

黄色油状物

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.51 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 2.00-2.08 (m, 2H), 2.03 (s, 6H), 2.26 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.84 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.52 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 4.82 (dd, $J = 7.2, 7.2$ Hz, 2H), 6.28 (s, 1H), 6.97 (s, 2H).

実施例 231 3-(6-ブromo-1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)-8-(1-エチルプロピル)-2,5-ジメチル-8H-ピラゾロ[1,5-a]ピロロ[3,2-e]ピリミジン

白色結晶

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0.85 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 0.88 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.80-2.03 (m, 4H), 2.39 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 5.95 (br s, 1H), 6.02 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.02 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.61 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 7.16 (s, 1H).

実施例 232 8-ブチル-3-メシチル-7-(メトキシメチル)-2,5-ジメチル-8H-ピラゾロ[1,5-a]ピロロ[3,2-e]ピリミジン

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.03 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.51 (qt, $J = 7.2$ Hz, 7.6 Hz, 2H), 1.88-1.98 (m, 2H), 2.03 (s, 6H), 2.25 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 4.58 (s, 2H), 4.78 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 6.52 (s, 1H), 6.97 (s, 2H).

MS (ESI) m/z 405 MH^+

実施例 233 7,8-ジブチル-3-メシチル-2,5-ジメチル-8H-ピラゾロ[1,5-a]ピロロ[3,2-e]ピリミジン

淡黄色結晶

MS (ESI) m/z 417 MH^+

実施例 234 3-メシチル-2,5-ジメチル-8-プロピル-7-(1-プロピニル)-8H-ピラゾロ[1,5-a]ピロロ[3,2-e]ピリミジン

MS (ESI) m/z 385 MH^+

実施例 235 8-ブチル-3-メシチル-2,5-ジメチル-7-(1-プロピニル)-8H-ピラゾロ[1,5-a]ピロロ[3,2-e]ピリミジン

MS (ESI) m/z 399 MH^+

実施例 236 3-メシチル-2, 5-ジメチル-8-ペンチル-7-(1-プロピニル)-8H-ピラゾロ [1, 5-a] ピロロ [3, 2-e] ピリミジン

MS (ESI) m/z 413 MH⁺

実施例 237 8-(1-エチルプロピル)-3-メシチル-2, 5-ジメチル-7-(1-プロピニル)-8H-ピラゾロ [1, 5-a] ピロロ [3, 2-e] ピリミジン

MS (ESI) m/z 413 MH⁺

実施例 238 8-(2-エチルブチル)-3-メシチル-2, 5-ジメチル-7-(1-プロピニル)-8H-ピラゾロ [1, 5-a] ピロロ [3, 2-e] ピリミジン

MS (ESI) m/z 427 MH⁺

実施例 239 8-イソペンチル-3-メシチル-2, 5-ジメチル-7-(1-プロピニル)-8H-ピラゾロ [1, 5-a] ピロロ [3, 2-e] ピリミジン

MS (ESI) m/z 413 MH⁺

実施例 240 8-アリル-3-メシチル-2, 5-ジメチル-7-(1-プロピニル)-8H-ピラゾロ [1, 5-a] ピロロ [3, 2-e] ピリミジン

MS (ESI) m/z 383 MH⁺

実施例 241 8-(2-エトキシエチル)-3-メシチル-2, 5-ジメチル-7-(1-プロピニル)-8H-ピラゾロ [1, 5-a] ピロロ [3, 2-e] ピリミジン

MS (ESI) m/z 415 MH⁺

実施例 242 2-[3-メシチル-2, 5-ジメチル-7-(1-プロピニル)-8H-ピラゾロ [1, 5-a] ピロロ [3, 2-e] ピリミジン-8-イル] エチルプロピル エーテル

MS (ESI) m/z 429 MH⁺

実施例 243 8-(2-イソプロポキシエチル)-3-メシチル-2, 5-ジメチル-7-(1-プロピニル)-8H-ピラゾロ [1, 5-a] ピロロ [3, 2-e] ピリミジン

MS (ESI) m/z 429 MH⁺

実施例 244 3-[3-メシチル-2, 5-ジメチル-7-(1-プロピニル)-8H-ピラゾロ [1, 5-a] ピロロ [3, 2-e] ピリミジン-8-イル] プロピル メ

チル エーテルMS (ESI) m/z 415 MH⁺

実施例 2 4 5 2 - [(3-メシチル-2, 5-ジメチル-7-プロピル-8 H-ピラ
ゾロ [1, 5-a] ピロロ [3, 2-e] ピリミジン-8-イル) メチル] フェニル メ
チル エーテル

MS (ESI) m/z 467 MH⁺

実施例 2 4 6 3 - [(3-メシチル-2, 5-ジメチル-7-プロピル-8 H-ピラ
ゾロ [1, 5-a] ピロロ [3, 2-e] ピリミジン-8-イル) メチル] フェニル メ
チル エーテル

MS (ESI) m/z 467 MH⁺

実施例 2 4 7 3-メシチル-8-(4-メトキシベンジル)-2, 5-ジメチル-7
-プロピル-8 H-ピラゾロ [1, 5-a] ピロロ [3, 2-e] ピリミジン

MS (ESI) m/z 467 MH⁺

実施例 2 4 8 8-(1, 3-ベンゾジオキソール-5-イルメチル)-3-メシチル
-2, 5-ジメチル-7-プロピル-8 H-ピラゾロ [1, 5-a] ピロロ [3, 2-
e] ピリミジン

MS (ESI) m/z 481 MH⁺

実施例 2 4 9 8-(3-エトキシプロピル)-3-メシチル-2, 5-ジメチル-7
-プロピル-8 H-ピラゾロ [1, 5-a] ピロロ [3, 2-e] ピリミジン

MS (ESI) m/z 433 MH⁺

実施例 2 5 0 8-(3-イソプロポキシプロピル)-3-メシチル-2, 5-ジメチ
ル-7-プロピル-8 H-ピラゾロ [1, 5-a] ピロロ [3, 2-e] ピリミジン

MS (ESI) m/z 447 MH⁺

実施例 2 5 1 3-メシチル-2, 5-ジメチル-7, 8-ジプロピル-8 H-ピラゾ
ロ [1, 5-a] ピロロ [3, 2-e] ピリミジン

MS (ESI) m/z 389 MH⁺

実施例 2 5 2 2-[(3-メシチル-2, 5-ジメチル-7-(1-プロピニル)-8
H-ピラゾロ [1, 5-a] ピロロ [3, 2-e] ピリミジン-8-イル] エチル メ

チル エーテルMS (ESI) m/z 401 MH⁺実施例 2 5 3 7-ブチル-8-(2-イソプロポキシエチル)-3-メシチル-2, 5-ジメチル-8 H-ピラゾロ [1, 5-a] ピロロ [3, 2-e] ピリミジンMS (FAB) m/z 447 MH⁺実施例 2 5 4 8-ベンジル-7-ブチル-3-メシチル-2, 5-ジメチル-8 H-ピラゾロ [1, 5-a] ピロロ [3, 2-e] ピリミジンMS (FAB) m/z 451 MH⁺実施例 2 5 5 7-ブチル-8-(1-エチルプロピル)-3-メシチル-2, 5-ジメチル-8 H-ピラゾロ [1, 5-a] ピロロ [3, 2-e] ピリミジンMS (FAB) m/z 431 MH⁺実施例 2 5 6 7-ブチル-3-メシチル-2, 5-ジメチル-8-[(1S)-1-フェニルエチル]-8 H-ピラゾロ [1, 5-a] ピロロ [3, 2-e] ピリミジンMS (FAB) m/z 465 MH⁺実施例 2 5 7 7-ブチル-3-メシチル-8-(3-メトキシプロピル)-2, 5-ジメチル-8 H-ピラゾロ [1, 5-a] ピロロ [3, 2-e] ピリミジンMS (FAB) m/z 433 MH⁺実施例 2 5 8 8-(2-イソプロポキシエチル)-3-メシチル-7-(メトキシメチル)-2, 5-ジメチル-8 H-ピラゾロ [1, 5-a] ピロロ [3, 2-e] ピリミジンMS (FAB) m/z 435 MH⁺実施例 2 5 9 8-ベンジル-3-メシチル-7-(メトキシメチル)-2, 5-ジメチル-8 H-ピラゾロ [1, 5-a] ピロロ [3, 2-e] ピリミジンMS (FAB) m/z 439 MH⁺実施例 2 6 0 3-メシチル-7-(メトキシメチル)-2, 5-ジメチル-8-[(1S)-1-フェニルエチル]-8 H-ピラゾロ [1, 5-a] ピロロ [3, 2-e] ピリミジンMS (FAB) m/z 453 MH⁺

実施例 261 7-ブチル-3-メシチル-8-(メトキシメチル)-2,5-ジメチル-8H-ピラゾロ[1,5-a]ピロロ[3,2-e]ピリミジン

MS (FAB) m/z 419 MH^+

実施例 262 8-(2-エトキシエチル)-3-メシチル-2,5,7-トリメチル-8H-ピラゾロ[1,5-a]ピロロ[3,2-e]ピリミジン

MS (ESI) m/z 391 MH^+

実施例 263 2-(3-メシチル-2,5,7-トリメチル-8H-ピラゾロ[1,5-a]ピロロ[3,2-e]ピリミジン-8-イル)エチルプロピルエーテル

MS (ESI) m/z 405 MH^+

実施例 264 8-(2-イソプロポキシエチル)-3-メシチル-2,5,7-トリメチル-8H-ピラゾロ[1,5-a]ピロロ[3,2-e]ピリミジン

MS (ESI) m/z 405 MH^+

実施例 265 3-(3-メシチル-2,5,7-トリメチル-8H-ピラゾロ[1,5-a]ピロロ[3,2-e]ピリミジン-8-イル)プロピルメチルエーテル

MS (ESI) m/z 391 MH^+

実施例 266 8-(3-エトキシプロピル)-3-メシチル-2,5,7-トリメチル-8H-ピラゾロ[1,5-a]ピロロ[3,2-e]ピリミジン

MS (ESI) m/z 405 MH^+

実施例 267 3-(3-メシチル-2,5,7-トリメチル-8H-ピラゾロ[1,5-a]ピロロ[3,2-e]ピリミジン-8-イル)プロピルプロピルエーテル

MS (ESI) m/z 419 MH^+

実施例 268 8-(3-イソプロポキシプロピル)-3-メシチル-2,5,7-トリメチル-8H-ピラゾロ[1,5-a]ピロロ[3,2-e]ピリミジン

MS (ESI) m/z 419 MH^+

実施例 269 8-ベンジル-3-メシチル-2,5,7-トリメチル-8H-ピラゾロ[1,5-a]ピロロ[3,2-e]ピリミジン

MS (ESI) m/z 409 MH^+

実施例 270 3-メシチル-2,5-ジメチル-8-(3-プロポキシプロピル)-

7-プロピル-8 H-ピラゾロ [1, 5-a] ピロロ [3, 2-e] ピリミジンMS (ESI) m/z 447 MH⁺実施例 271 4-((7-アリル-3-メシチル-2, 5-ジメチル-8 H-ピラゾロ [1, 5-a] ピロロ [3, 2-e] ピリミジン-8-イル) メチル) フェニル メチル エーテル

黄色油状物

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 2.04 (s, 6H), 2.21 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 3.34 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 5.11 (dd, J = 1.2, 18.8 Hz, 1H), 5.18 (dd, J = 1.2, 10.4 Hz, 1H), 5.38-6.00 (m, 1H), 6.13 (s, 2H), 6.34 (s, 1H), 6.85 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.97 (s, 2H), 7.07 (d, J = 8.8 Hz, 2H).

実施例 272 8-ベンジル-3-メシチル-2, 5-ジメチル-7-(1-プロピニル)-8 H-ピラゾロ [1, 5-a] ピロロ [3, 2-e] ピリミジンMS (ESI) m/z 433 MH⁺実施例 273 3-メシチル-8-(4-メトキシベンジル)-2, 5-ジメチル-7-(1-プロピニル)-8 H-ピラゾロ [1, 5-a] ピロロ [3, 2-e] ピリミジンMS (ESI) m/z 463 MH⁺実施例 274 8-(1, 3-ベンゾジオキサール-5-イルメチル)-3-メシチル-2, 5-ジメチル-7-(1-プロピニル)-8 H-ピラゾロ [1, 5-a] ピロロ [3, 2-e] ピリミジンMS (ESI) m/z 477 MH⁺実施例 275 8-ベンジル-3-メシチル-2, 5, 7-トリメチル-8 H-ピラゾロ [1, 5-a] ピロロ [3, 2-e] ピリミジンMS (ESI) m/z 409 MH⁺実施例 276 3-メシチル-8-(4-メトキシベンジル)-2, 5, 7-トリメチル-8 H-ピラゾロ [1, 5-a] ピロロ [3, 2-e] ピリミジンMS (ESI) m/z 439 MH⁺実施例 277 8-(1, 3-ベンゾジオキサール-5-イルメチル)-3-メシチル

-2, 5, 7-トリメチル-8 H-ピラゾロ [1, 5-a] ピロロ [3, 2-e] ピリミジン

MS (ESI) m/z 453 MH⁺

実施例 278 8-ブチル-7-イソプロピル-3-メシチル-2, 5-ジメチル-8 H-ピラゾロ [1, 5-a] ピロロ [3, 2-e] ピリミジン

MS (ESI) m/z 403 MH⁺

実施例 279 8-アリル-7-イソプロピル-3-メシチル-2, 5-ジメチル-8 H-ピラゾロ [1, 5-a] ピロロ [3, 2-e] ピリミジン

MS (ESI) m/z 387 MH⁺

実施例 280 8-(2-エトキシエチル)-7-イソプロピル-3-メシチル-2, 5-ジメチル-8 H-ピラゾロ [1, 5-a] ピロロ [3, 2-e] ピリミジン

MS (ESI) m/z 419 MH⁺

実施例 281 8-(2-イソプロポキシエチル)-7-イソプロピル-3-メシチル-2, 5-ジメチル-8 H-ピラゾロ [1, 5-a] ピロロ [3, 2-e] ピリミジン

MS (ESI) m/z 433 MH⁺

実施例 282 3-(7-イソプロピル-3-メシチル-2, 5-ジメチル-8 H-ピラゾロ [1, 5-a] ピロロ [3, 2-e] ピリミジン-8-イル) プロピル メチル エーテル

MS (ESI) m/z 419 MH⁺

実施例 283 8-ベンジル-7-イソプロピル-3-メシチル-2, 5-ジメチル-8 H-ピラゾロ [1, 5-a] ピロロ [3, 2-e] ピリミジン

MS (ESI) m/z 437 MH⁺

実施例 284 4-((7-イソプロピル-3-メシチル-2, 5-ジメチル-8 H-ピラゾロ [1, 5-a] ピロロ [3, 2-e] ピリミジン-8-イル) メチル) フェニル メチル エーテル

MS (ESI) m/z 467 MH⁺

実施例 285 8-(1, 3-ベンゾジオキソール-5-イルメチル)-7-イソプロピル-3-メシチル-2, 5-ジメチル-8 H-ピラゾロ [1, 5-a] ピロロ [3,

2-e] ピリミジンMS (ESI) m/z 481 MH⁺実施例 286 7-アリル-8-ブチル-3-メシチル-2, 5-ジメチル-8 H-ピラゾロ [1, 5-a] ピロロ [3, 2-e] ピリミジンMS (ESI) m/z 401 MH⁺実施例 287 7, 8-ジアリル-3-メシチル-2, 5-ジメチル-8 H-ピラゾロ [1, 5-a] ピロロ [3, 2-e] ピリミジンMS (ESI) m/z 385 MH⁺実施例 288 2-(7-アリル-3-メシチル-2, 5-ジメチル-8 H-ピラゾロ [1, 5-a] ピロロ [3, 2-e] ピリミジン-8-イル) エチル メチル エーテルMS (ESI) m/z 403 MH⁺実施例 289 2-(7-アリル-3-メシチル-2, 5-ジメチル-8 H-ピラゾロ [1, 5-a] ピロロ [3, 2-e] ピリミジン-8-イル) エチル エチル エーテルMS (ESI) m/z 417 MH⁺実施例 290 2-(7-アリル-3-メシチル-2, 5-ジメチル-8 H-ピラゾロ [1, 5-a] ピロロ [3, 2-e] ピリミジン-8-イル) エチル イソプロピル エーテルMS (ESI) m/z 431 MH⁺実施例 291 3-(7-アリル-3-メシチル-2, 5-ジメチル-8 H-ピラゾロ [1, 5-a] ピロロ [3, 2-e] ピリミジン-8-イル) プロピル メチル エーテルMS (ESI) m/z 417 MH⁺実施例 292 7-アリル-8-ベンジル-3-メシチル-2, 5-ジメチル-8 H-ピラゾロ [1, 5-a] ピロロ [3, 2-e] ピリミジンMS (ESI) m/z 435 MH⁺実施例 293 7-アリル-8-(1, 3-ベンゾジオキソール-5-イルメチル)-

3-メシチル-2, 5-ジメチル-8 H-ピラゾロ [1, 5-a] ピロロ [3, 2-e]
ピリミジン

MS (ESI) m/z 479 MH^+

実施例 294 8-(3-イソプロポキシプロピル)-3-メシチル-2, 5-ジメチル-8 H-ピラゾロ [1, 5-a] ピロロ [3, 2-e] ピリミジン

黄色油状物

MS (ESI) m/z 405 MH^+

実施例 295 6, 7-ジブromo-8-(3-イソプロポキシプロピル)-3-メシチル-2, 5-ジメチル-8 H-ピラゾロ [1, 5-a] ピロロ [3, 2-e] ピリミジン

MS (ESI) m/z 563 MH^+

実施例 296 7-ブromo-8-(3-イソプロポキシプロピル)-3-メシチル-2, 5-ジメチル-8 H-ピラゾロ [1, 5-a] ピロロ [3, 2-e] ピリミジン

MS (ESI) m/z 483 MH^+

実施例 297 8-(2-イソプロポキシエチル)-3-メシチル-2, 5-ジメチル-8 H-ピラゾロ [1, 5-a] ピロロ [3, 2-e] ピリミジン

淡褐色結晶

MS (ESI) m/z 391 MH^+

実施例 298 6-ブromo-8-(2-イソプロポキシエチル)-3-メシチル-7-(メトキシメチル)-2, 5-ジメチル-8 H-ピラゾロ [1, 5-a] ピロロ [3, 2-e] ピリミジン

1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 1.09 (d, $J = 6.0$ Hz, 6H), 2.02 (s, 6H), 2.23 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.58 (hept., $J = 6.4$ Hz, 1H), 3.90 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 4.79 (s, 2H), 5.06 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 6.70 (s, 2H).

実施例 299 3-メシチル-7-(メトキシメチル)-2, 5-ジメチル-8-プロピル-8 H-ピラゾロ [1, 5-a] ピロロ [3, 2-e] ピリミジン

MS (FAB) m/z 391 MH^+

実施例 300 3-メシチル-7-(メトキシメチル)-2, 5-ジメチル-8-ペン

チル-8 H-ピラゾロ [1, 5-a] ピロロ [3, 2-e] ピリミジン

MS (FAB) m/z 419 MH⁺

実施例 301 8-(シクロプロピルメチル)-3-メシチル-7-(メトキシメチル)

-2, 5-ジメチル-8 H-ピラゾロ [1, 5-a] ピロロ [3, 2-e] ピリミジン

MS (FAB) m/z 403 MH⁺

実施例 302 3-メシチル-8-(2-メトキシエチル)-7-(メトキシメチル)

-2, 5-ジメチル-8 H-ピラゾロ [1, 5-a] ピロロ [3, 2-e] ピリミジン

MS (FAB) m/z 407 MH⁺

実施例 303 8-(2-エトキシエチル)-3-メシチル-7-(メトキシメチル)

-2, 5-ジメチル-8 H-ピラゾロ [1, 5-a] ピロロ [3, 2-e] ピリミジン

MS (FAB) m/z 421 MH⁺

実施例 304 3-メシチル-7-(メトキシメチル)-2, 5-ジメチル-8-(2

-プロポキシエチル)-8 H-ピラゾロ [1, 5-a] ピロロ [3, 2-e] ピリミジ

ン

MS (FAB) m/z 435 MH⁺

実施例 305 3-メシチル-7-(メトキシメチル)-8-(3-メトキシプロピル)

-2, 5-ジメチル-8 H-ピラゾロ [1, 5-a] ピロロ [3, 2-e] ピリミジン

MS (FAB) m/z 421 MH⁺

実施例 306 8-(3-エトキシプロピル)-3-メシチル-7-(メトキシメチル)

-2, 5-ジメチル-8 H-ピラゾロ [1, 5-a] ピロロ [3, 2-e] ピリミジン

MS (FAB) m/z 435 MH⁺

実施例 307 8-(3-イソプロポキシプロピル)-3-メシチル-7-(メトキシ

メチル)-2, 5-ジメチル-8 H-ピラゾロ [1, 5-a] ピロロ [3, 2-e] ピ

リミジン

MS (FAB) m/z 449 MH⁺

実施例 308 3-メシチル-8-(2-メトキシベンジル)-7-(メトキシメチル)

-2, 5-ジメチル-8 H-ピラゾロ [1, 5-a] ピロロ [3, 2-e] ピリミジン

MS (FAB) m/z 469 MH⁺

実施例 3 0 9 3-メシチル-8-(3-メトキシベンジル)-7-(メトキシメチル)-2,5-ジメチル-8H-ピラゾロ[1,5-a]ピロロ[3,2-e]ピリミジン
MS (FAB) m/z 469 MH⁺

実施例 3 1 0 3-メシチル-8-(4-メトキシベンジル)-7-(メトキシメチル)-2,5-ジメチル-8H-ピラゾロ[1,5-a]ピロロ[3,2-e]ピリミジン
MS (FAB) m/z 469 MH⁺

実施例 3 1 1 8-(1,3-ベンゾジオキサール-5-イルメチル)-3-メシチル-7-(メトキシメチル)-2,5-ジメチル-8H-ピラゾロ[1,5-a]ピロロ[3,2-e]ピリミジン
MS (FAB) m/z 483 MH⁺

実施例 3 1 2 7-ブチル-8-(2-エトキシエチル)-3-メシチル-2,5-ジメチル-8H-ピラゾロ[1,5-a]ピロロ[3,2-e]ピリミジン
MS (FAB) m/z 433 MH⁺

実施例 3 1 3 7-ブチル-3-メシチル-8-(4-メトキシベンジル)-2,5-ジメチル-8H-ピラゾロ[1,5-a]ピロロ[3,2-e]ピリミジン
MS (FAB) m/z 481 MH⁺

実施例 3 1 4 4-[(3-メシチル-2,5-ジメチル-8H-ピラゾロ[1,5-a]ピロロ[3,2-e]ピリミジン-8-イル)メチル]フェノール

白色結晶

MS (ESI) m/z 411 MH⁺

実施例 3 1 5 8-(4-イソプロポキシベンジル)-3-メシチル-2,5-ジメチル-8H-ピラゾロ[1,5-a]ピロロ[3,2-e]ピリミジン 塩酸塩

MS (ESI) m/z 453 MH⁺

実施例 3 1 6 4-(8-ブチル-2,5-ジメチル-7-プロピル-8H-ピラゾロ[1,5-a]ピロロ[3,2-e]ピリミジン-3-イル)-3,5-ジメチルフェニル エーテル

MS (ESI) m/z 419 MH⁺

実施例 3 1 7 8-(2-エトキシエチル)-3-(4-メトキシ-2,6-ジメチル

フェニル) - 2, 5-ジメチル-7-プロピル-8 H-ピラゾロ [1, 5-a] ピロロ [3, 2-e] ピリミジン

MS (ESI) m/z 435 MH⁺

実施例 3 1 8 8-(2-イソプロポキシエチル)-3-(4-メトキシ-2, 6-ジメチルフェニル)-2, 5-ジメチル-7-プロピル-8 H-ピラゾロ [1, 5-a] ピロロ [3, 2-e] ピリミジン

MS (ESI) m/z 449 MH⁺

実施例 3 1 9 3-(4-メトキシ-2, 6-ジメチルフェニル)-8-(3-メトキシプロピル)-2, 5-ジメチル-7-プロピル-8 H-ピラゾロ [1, 5-a] ピロロ [3, 2-e] ピリミジン

MS (ESI) m/z 434 MH⁺

実施例 3 2 0 8-(4-メトキシベンジル)-3-(4-メトキシ-2, 6-ジメチルフェニル)-2, 5-ジメチル-7-プロピル-8 H-ピラゾロ [1, 5-a] ピロロ [3, 2-e] ピリミジン

MS (ESI) m/z 483 MH⁺

実施例 3 2 1 3-(2-ブロモ-4, 6-ジメチルフェニル)-8-ブチル-2, 5-ジメチル-7-プロピル-8 H-ピラゾロ [1, 5-a] ピロロ [3, 2-e] ピリミジン

MS (ESI) m/z 467 MH⁺

実施例 3 2 2 2-(3-(2-ブロモ-4, 6-ジメチルフェニル)-2, 5-ジメチル-7-プロピル-8 H-ピラゾロ [1, 5-a] ピロロ [3, 2-e] ピリミジン-8-イル) エチル メチル エーテル

MS (ESI) m/z 469 MH⁺

実施例 3 2 3 2-(3-(2-ブロモ-4, 6-ジメチルフェニル)-2, 5-ジメチル-7-プロピル-8 H-ピラゾロ [1, 5-a] ピロロ [3, 2-e] ピリミジン-8-イル) エチル エチル エーテル

MS (ESI) m/z 483 MH⁺

実施例 3 2 4 2-(3-(2-ブロモ-4, 6-ジメチルフェニル)-2, 5-ジメ

チル-7-プロピル-8 H-ピラゾロ [1, 5-a] ピロロ [3, 2-e] ピリミジン
-8-イル) エチル イソプロピル エーテル

MS (ESI) m/z 497 MH⁺

実施例 3 2 5 3-(2-ブロモ-4, 6-ジメチルフェニル)-8-(3-メトキシ
プロピル)-2, 5-ジメチル-7-プロピル-8 H-ピラゾロ [1, 5-a] ピロロ
[3, 2-e] ピリミジン

MS (ESI) m/z 483 MH⁺

実施例 3 2.6 3-(2-ブロモ-4, 6-ジメチルフェニル)-8-(4-メトキシ
ベンジル)-2, 5-ジメチル-7-プロピル-8 H-ピラゾロ [1, 5-a] ピロロ
[3, 2-e] ピリミジン

MS (ESI) m/z 531 MH⁺

実施例 3 2 7 8-(シクロヘキシルメチル)-3-メシチル-2, 5-ジメチル-7
-プロピル-8 H-ピラゾロ [1, 5-a] ピロロ [3, 2-e] ピリミジン

MS (ESI) m/z 443 MH⁺

実施例 3 2 8 8-シクロヘキシル-3-メシチル-2, 5-ジメチル-7-プロピル
-8 H-ピラゾロ [1, 5-a] ピロロ [3, 2-e] ピリミジン

MS (ESI) m/z 429 MH⁺

実施例 3 2 9 8-(ジシクロプロピルメチル)-3-メシチル-2, 5-ジメチル-
7-プロピル-8 H-ピラゾロ [1, 5-a] ピロロ [3, 2-e] ピリミジン

MS (ESI) m/z 441 MH⁺

実施例 3 3 0 4-((3-メシチル-2, 5-ジメチル-7-プロピル-8 H-ピラ
ゾロ [1, 5-a] ピロロ [3, 2-e] ピリミジン-8-イル) メチル)-1-ベン
ゼンスルホンアミド

MS (ESI) m/z 516 MH⁺

実施例 3 3 1 3-メシチル-2, 5-ジメチル-7-プロピル-8-(2-ピリジル
メチル)-8 H-ピラゾロ [1, 5-a] ピロロ [3, 2-e] ピリミジン

MS (ESI) m/z 438 MH⁺

実施例 3 3 2 3-メシチル-2, 5-ジメチル-7-プロピル-8-(3-ピリジル

メチル) - 8 H-ピラゾロ [1, 5-a] ピロロ [3, 2-e] ピリミジン

MS (ESI) m/z 438 MH⁺

実施例 3 3 3 3-メシチル-2, 5-ジメチル-7-プロピル-8-(4-ピリジル

メチル) - 8 H-ピラゾロ [1, 5-a] ピロロ [3, 2-e] ピリミジン

MS (ESI) m/z 438 MH⁺

実施例 3 3 4 7-エチル-8-(3-イソプロポキシプロピル)-3-メシチル-2,

5-ジメチル-8 H-ピラゾロ [1, 5-a] ピロロ [3, 2-e] ピリミジン

MS (FAB) m/z 433 MH⁺

実施例 3 3 5 7-エチル-3-メシチル-8-(4-メドキシベンジル)-2, 5-

ジメチル-8 H-ピラゾロ [1, 5-a] ピロロ [3, 2-e] ピリミジン

MS (ESI) m/z 453 MH⁺

実施例 3 3 6 8-(2-エトキシエチル)-7-エチル-3-メシチル-2, 5-ジ

メチル-8 H-ピラゾロ [1, 5-a] ピロロ [3, 2-e] ピリミジン

淡黄色結晶

MS (ESI) m/z 405 MH⁺

実施例 3 3 7 7-エチル-3-メシチル-2, 5-ジメチル-8-(2-プロポキシ

エチル)-8 H-ピラゾロ [1, 5-a] ピロロ [3, 2-e] ピリミジン

MS (ESI) m/z 419 MH⁺

実施例 3 3 8 8-(4-クロロベンジル)-3-メシチル-2, 5-ジメチル-7-

プロピル-8 H-ピラゾロ [1, 5-a] ピロロ [3, 2-e] ピリミジン

MS (ESI) m/z 471 MH⁺

実施例 3 3 9 8-(4-フルオロベンジル)-3-メシチル-2, 5-ジメチル-7-

プロピル-8 H-ピラゾロ [1, 5-a] ピロロ [3, 2-e] ピリミジン

MS (ESI) m/z 455 MH⁺

実施例 3 4 0 3-メシチル-2, 5-ジメチル-7-プロピル-8-(4-(トリフ

ルオロメチル) ベンジル)-8 H-ピラゾロ [1, 5-a] ピロロ [3, 2-e] ピリ

ミジン

MS (ESI) m/z 505 MH⁺

実施例 3 4 1 3-メシチル-2, 5-ジメチル-7-プロピル-8-(4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル)-8H-ピラゾロ[1, 5-a]ピロロ[3, 2-e]ピリミジン

MS (ESI) m/z 521 MH^+

実施例 3 4 2 N-(4-((3-メシチル-2, 5-ジメチル-7-プロピル-8H-ピラゾロ[1, 5-a]ピロロ[3, 2-e]ピリミジン-8-イル)メチル)フェニル)-N, N-ジメチルアミン

MS (ESI) m/z 480 MH^+

実施例 3 4 3 3-メシチル-2, 5-ジメチル-8-(4-メチルベンジル)-7-プロピル-8H-ピラゾロ[1, 5-a]ピロロ[3, 2-e]ピリミジン

MS (ESI) m/z 451 MH^+

実施例 3 4 4 3-(4-メトキシ-2, 6-ジメチルフェニル)-8-(2-メトキシエチル)-2, 5-ジメチル-7-プロピル-8H-ピラゾロ[1, 5-a]ピロロ[3, 2-e]ピリミジン

MS (ESI) m/z 421 MH^+

実施例 3 4 5 7-エチル-3-メシチル-8-[(6-メトキシ-3-ピリジル)メチル]-2, 5-ジメチル-8H-ピラゾロ[1, 5-a]ピロロ[3, 2-e]ピリミジン

黄色非晶質

MS (ESI) m/z 454 MH^+

実施例 3 4 6 5-[(7-エチル-3-メシチル-2, 5-ジメチル-8H-ピラゾロ[1, 5-a]ピロロ[3, 2-e]ピリミジン-8-イル)メチル]-1, 2-ジヒドロ-2-ピリジノン

白色結晶

MS (ESI) m/z 440 MH^+

実施例 3 4 7 5-[(7-エチル-3-メシチル-2, 5-ジメチル-8H-ピラゾロ[1, 5-a]ピロロ[3, 2-e]ピリミジン-8-イル)メチル]-1-メチル-1, 2-ジヒドロ-2-ピリジノン

白色結晶

MS (ESI) m/z 454 MH^+

実施例 348 2-(3-(4-ブromo-2,6-ジメチルフェニル))-2,5-ジメチル-7-プロピル-8H-ピラゾロ[1,5-a]ピロロ[3,2-e]ピリミジン-8-イル) エチル メチル エーテル

黄色油状物

1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 1.08 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.75-1.82 (m, 2H), 2.03 (s, 6H), 2.21 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.77 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.87 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 4.88 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 6.27 (s, 1H), 7.29 (s, 2H).

実施例 349 2-(3-(4-ブromo-2,6-ジメチルフェニル))-2,5-ジメチル-7-プロピル-8H-ピラゾロ[1,5-a]ピロロ[3,2-e]ピリミジン-8-イル) エチル イソプロピル エーテル

黄色油状物

1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 1.01-1.03 (m, 3H), 1.03 (d, $J = 6.4$ Hz, 6H), 1.69-1.75 (m, 2H), 1.97 (s, 6H), 2.14 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.72 (s, 2H), 3.50-3.55 (m, 1H), 3.81 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 4.78 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 6.20 (s, 1H), 7.22 (s, 2H).

実施例 350 3-(4-ブromo-2,6-ジメチルフェニル)-8-(4-メトキシベンジル)-2,5-ジメチル-7-プロピル-8H-ピラゾロ[1,5-a]ピロロ[3,2-e]ピリミジン

MS (ESI) m/z 533 MH^+

実施例 351 3-ベンゾ[b]フラン-2-イル-8-(1-エチルプロピル)-2,5-ジメチル-7,8-ジヒドロ-6H-ピラゾロ[1,5-a]ピロロ[3,2-e]ピリミジン

3-ブromo-8-(1-エチルプロピル)-2,5-ジメチル-7,8-ジヒドロ-6H-ピラゾロ[1,5-a]ピロロ[3,2-e]ピリミジン (300mg, 0.89mmol)、ベンゾ[b]フラン-2-イル (トリブチル) 錫 (0.72g, 1.78mmol)、Pd(PPh_3)₄ (103mg, 0.09mmol) の *N,N*-ジメチルホルムアミド (15mL) 溶液を 120℃ で 1 日 攪拌した。酢酸エチル、水を加えてセ

ライト濾過し、濾液の有機層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（0-5%酢酸エチル/ヘキサン）で精製し、標記化合物（111mg）を白色結晶として得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0.92 (t, $J = 7.2$ Hz, 6H), 1.54-1.72 (m, 4H), 2.43 (s, 3H), 2.76 (s, 3H), 3.13 (t, $J = 9.2$ Hz, 2H), 3.69 (t, $J = 9.2$ Hz, 2H), 5.58-5.68 (m, 1H), 7.14-7.20 (m, 2H), 7.27 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.46-7.50 (m, 1H), 7.53-7.56 (m, 1H).

工程 4

実施例 352 3-(3-ブロモベンゾ[b]フラン-2-イル)-8-(1-エチルプロピル)-2,5-ジメチル-7,8-ジヒドロ-6H-ピラゾロ[1,5-a]ピロロ[3,2-e]ピリミジン

3-ベンゾ[b]フラン-2-イル-8-(1-エチルプロピル)-2,5-ジメチル-7,8-ジヒドロ-6H-ピラゾロ[1,5-a]ピロロ[3,2-e]ピリミジン（50mg、0.13mmol）のN,N-ジメチルホルムアミド（0.3mL）溶液に0℃で臭素（1.0M四塩化炭素溶液0.3mL、0.30mmol）を加えて1時間攪拌した。ハイポ水を加えて酢酸エチルで希釈し、飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（10%酢酸エチル/ヘキサン）で精製し、標記化合物（57mg）を白色結晶として得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0.94 (t, $J = 7.2$ Hz, 6H), 1.54-1.72 (m, 4H), 2.36 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 3.12 (t, $J = 9.2$ Hz, 2H), 3.70 (t, $J = 9.2$ Hz, 2H), 5.60-5.66 (m, 1H), 7.27-7.31 (m, 2H), 7.48-7.54 (m, 2H).

実施例 353 3-(3-ブロモベンゾ[b]フラン-2-イル)-8-(1-エチルプロピル)-2,5-ジメチル-8H-ピラゾロ[1,5-a]ピロロ[3,2-e]ピリミジン

3-(3-ブロモベンゾ[b]フラン-2-イル)-8-(1-エチルプロピル)-2,5-ジメチル-7,8-ジヒドロ-6H-ピラゾロ[1,5-a]ピロロ[3,2-e]ピリミジン（60mg、0.13mmol）の塩化メチレン溶液（10mL）に

室温でDDQ (33 mg, 0.15 mmol) を加えて1時間攪拌した。減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (10%酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標記化合物 (40 mg) を赤褐色油状物として得た。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.85 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H), 1.78-2.04 (m, 4H), 2.59 (s, 3H), 2.74 (s, 3H), 5.90-6.00 (m, 1H), 6.65 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.27-7.36 (m, 2H), 7.50-7.59 (m, 2H).

実施例 354 8-(1-エチルプロピル)-3-(1*H*-2-インドリル)-2,5-ジメチル-7,8-ジヒドロ-6*H*-ピラゾロ [1,5-*a*] ピロロ [3,2-*e*] ピリミジン

2-2-[8-(1-エチルプロピル)-2,5-ジメチル-7,8-ジヒドロ-6*H*-ピラゾロ [1,5-*a*] ピロロ [3,2-*e*] ピリミジン-3-イル]-1-エチルアニリン (540 mg, 1.45 mmol)、よう化銅 (551 mg, 2.89 mmol) の*N,N*-ジメチルホルムアミド (10 mL) 溶液を120℃で1日攪拌した。セライト濾過し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をドライパックシリカゲルカラムクロマトグラフィー (30%酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標記化合物 (15 mg) を淡黄色結晶として得た。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.93 (t, *J* = 7.6 Hz, 6H), 1.55-1.70 (m, 4H), 2.44 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 3.13 (t, *J* = 9.2 Hz, 2H), 3.70 (t, *J* = 9.2 Hz, 2H), 5.58-5.70 (m, 1H), 6.55 (s, 1H), 7.06 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.11 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 11.04 (s, 1H).

実施例 355 3-(1*H*-ベンゾ [*d*] イミダゾール-2-イル)-8-(1-エチルプロピル)-2,5-ジメチル-7,8-ジヒドロ-6*H*-ピラゾロ [1,5-*a*] ピロロ [3,2-*e*] ピリミジン

8-(1-エチルプロピル)-2,5-ジメチル-7,8-ジヒドロ-6*H*-ピラゾロ [1,5-*a*] ピロロ [3,2-*e*] ピリミジン-3-カルバルデヒド (100 mg, 0.35 mmol)、1,2-フェニレンジアミン (40 mg, 0.37 mmol) のアセトニトリル (1 mL) 溶液に室温でDDQ (79 mg, 0.35 mmol) を加えて1 day 攪拌した。さらに0.5 N水酸化ナトリウム水溶液を加えて5時間攪拌した。

酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をドライパックシリカゲルカラムクロマトグラフィー（50%酢酸エチル/ヘキサン）で精製し、標記化合物（23mg）を淡黄色結晶として得た。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.94 (t, J = 7.6 Hz, 6H), 1.54-1.74 (m, 4H), 2.45 (s, 3H), 2.93 (s, 3H), 3.15 (t, J = 9.2 Hz, 2H), 3.73 (t, J = 9.2 Hz, 2H), 5.59-5.67 (m, 1H), 7.15-7.22 (m, 2H), 7.49 (dd, J = 7.2 Hz, 3.0 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 11.68 (s, 1H).

実施例 35.6 8-(1-エチルプロピル)-2,5-ジメチル-3-(1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-7,8-ジヒドロ-6H-ピラゾロ[1,5-a]ピロロ[3,2-e]ピリミジン

前記実施例 354 に記載の方法に準じて、8-(1-エチルプロピル)-2,5-ジメチル-7,8-ジヒドロ-6H-ピラゾロ[1,5-a]ピロロ[3,2-e]ピリミジン-3-カルバルデヒド（100mg, 0.35mmol）より標記化合物（65mg）を淡黄褐色結晶として得た。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.94 (t, J = 7.6 Hz, 6H), 1.54-1.72 (m, 4H), 2.32 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 3.12 (t, J = 9.2 Hz, 2H), 3.71 (t, J = 9.2 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 5.62-5.71 (m, 1H), 7.21-7.28 (m, 2H), 7.35-7.40 (m, 1H), 7.74-7.79 (m, 1H).

実施例 35.7 8-(1-エチルプロピル)-2,5-ジメチル-3-(4-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-7,8-ジヒドロ-6H-ピラゾロ[1,5-a]ピロロ[3,2-e]ピリミジン

前記実施例 354 に記載の方法に準じて、8-(1-エチルプロピル)-2,5-ジメチル-7,8-ジヒドロ-6H-ピラゾロ[1,5-a]ピロロ[3,2-e]ピリミジン-3-カルバルデヒド（200mg, 0.70mmol）より標記化合物（50mg）を淡黄褐色結晶として得た。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.93 (t, J = 7.6 Hz, 6H x 1/2), 0.94 (t, J = 7.6 Hz, 6H x 1/2), 1.54-1.75 (m, 4H), 2.44 (s, 3H), 2.60 (s, 3H x 1/2), 2.72 (s, 3H x 1/2), 2.93 (s, 3H x 1/2), 2.96 (s, 3H x 1/2), 3.14 (t, J = 9.2 Hz, 2H x 1/2), 3.15 (t, J = 9.2 Hz, 2H x 1/2), 3.72 (t, J = 9.2 Hz, 2H x 1/2), 3.73 (t, J = 9.2 Hz, 2H

x 1/2); 5.58-5.67 (m, 1H), 6.96-7.15 (m, 2H), 7.32 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H x 1/2), 7.63 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H x 1/2), 11.50 (s, 1H x 1/2), 11.78 (s, 1H x 1/2).

実施例 358 2-[8-(1-エチルプロピル)-2,5-ジメチル-7,8-ジヒドロ-6H-ピラゾロ[1,5-a]ピロロ[3,2-e]ピリミジン-3-イル]-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル メチル スルホン

3-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-8-(1-エチルプロピル)-2,5-ジメチル-7,8-ジヒドロ-6H-ピラゾロ[1,5-a]ピロロ[3,2-e]ピリミジン (50 mg, 0.13 mmol) のピリジン (0.5 mL) 溶液に室温で塩化メタンスルホン (12 mL, 0.16 mmol) を加えて 1 時間攪拌した。水を加えて酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (50% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標記化合物 (48 mg) を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.93 (t, $J = 7.6$ Hz, 6H), 1.54-1.72 (m, 4H), 2.24 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 3.09 (t, $J = 9.2$ Hz, 2H), 3.69 (t, $J = 9.2$ Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 5.60-5.68 (m, 1H), 7.36-7.41 (m, 2H), 7.77-7.82 (m, 1H), 7.89-7.94 (m, 1H).

実施例 359 6-メシチル-1,3,4,7-テトラメチル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[5,1-b]プリン-2-オン

エチル 7-アミノ-3-メシチル-2,5-ジメチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボキシレート (809 mg, 2.30 mmol) のエタノール (30 mL) 溶液にヒドラジン-水和物 (5 mL) を加え、8 時間加熱還流した。反応混合物をそのまま減圧下濃縮し、粗化合物を得た。粗化合物のエタノール (25 mL) 溶液に氷冷下 10% 塩酸水溶液を加え、亜硝酸ナトリウム (177 mg, 2.53 mmol) の水 (10 mL) 溶液を徐々に滴下した。1 時間後、室温とし 15 時間攪拌した。反応混合物をそのまま減圧下濃縮し、水を加え、析出した固体を乾燥し、粗化合物 (571 mg) を得た。粗化合物 (107 mg, 0.33 mmol) の *N,N*-ジメチルホルムアミド (5 mL) 溶液に、室温で水素化ナトリウム (27 mg, 0.66 mmol) を加えた。30 分後、ヨウ化メチル (0.052 mL, 0.83 mmol) を加え、同温で 1 時間攪拌した。氷冷下水を加え、エーテルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗い、無

水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（25%酢酸エチル/ヘキサン）で精製し、標記化合物（65mg）を茶色結晶として得た。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 2.00 (s, 6H), 2.25 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.72 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 4.08 (s, 3H), 6.97 (s, 2H).

実施例 360 エチル 7-[(1-エチルプロピル)アミノ]-3-メシチル-2, 5-ジメチルピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-6-カルボキシレート

エチル 7-クロロ-3-メシチル-2, 5-ジメチルピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-6-カルボキシレート（1.94g、5.22mmol）のアセトニトリル（20mL）溶液に3-アミノペンタン（5mL）を加え、8時間加熱還流した。酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（20%酢酸エチル/ヘキサン）で精製し、標記化合物（1.70g）を得た。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.83 (t, *J* = 7.4 Hz, 6H), 1.43 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.35-1.60 (m, 4H), 2.05 (s, 6H), 2.17 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 3.02 (s, 3H), 3.92-4.12 (m, 1H), 4.41 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 6.94 (s, 2H), 7.39 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H).

実施例 361 1-(1-エチルプロピル)-6-メシチル-4, 7-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1*H*-ピラゾロ[5, 1-b]プリン-2-オン

エチル 7-[(1-エチルプロピル)アミノ]-3-メシチル-2, 5-ジメチルピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-6-カルボキシレート（1.25g、2.97mmol）のエタノール（30mL）溶液にヒドラジン-水和物（10mL）を加え、5時間加熱還流した。反応混合物をそのまま減圧下濃縮し、粗化合物を得た。粗化合物のエタノール（40mL）溶液に氷冷下 10% 塩酸水溶液（20mL）を加え、亜硝酸ナトリウム（229mg、3.27mmol）の水（10mL）溶液を徐々に滴下した。1時間後、室温とし13時間攪拌した。反応混合物をそのまま減圧下濃縮し、残渣に2N水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（50%酢酸エチル/ヘキサン）で精製し、標記化合物（393mg）を黄色

結晶として得た。

黄色結晶

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0.83 (t, $J = 7.4$ Hz, 6H), 1.68-1.84 (m, 2H), 2.02 (s, 6H), 2.08-2.24 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.82 (s, 3H), 4.20-4.31 (m, 1H), 6.98 (s, 2H), 9.67 (s, 1H).

実施例 362 1-(1-エチルプロピル)-6-メシチル-3,4,7-トリメチル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[5,1-b]プリン-2-オン (CRFA-343)

1-(1-エチルプロピル)-6-メシチル-4,7-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[5,1-b]プリン-2-オン (100 mg, 0.26 mmol) の *N,N*-ジメチルホルムアミド (5 mL) 溶液に、室温で水素化ナトリウム (11.2 mg, 0.28 mmol) を加えた。30 分後、ヨウ化メチル (0.1018 mL, 0.28 mmol) を加え、同温で 1 時間攪拌した。氷冷下水を加え、エーテルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (20-50% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標記化合物 (85 mg) および実施例 363 の化合物 (13 mg) を白色結晶として得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0.78 (t, $J = 7.4$ Hz, 6H), 1.65-1.80 (m, 2H), 2.01 (s, 6H), 2.07-2.20 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 4.19-4.32 (m, 1H), 6.97 (s, 2H).

実施例 363 4-エチル-1-(1-エチルプロピル)-6-メシチル-3,7-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[5,1-b]プリン-2-オン (CRFA-344)

黄色結晶

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0.79 (t, $J = 7.4$ Hz, 6H), 1.56 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.66-1.80 (m, 2H), 2.02 (s, 6H), 2.04-2.18 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 3.46 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H), 3.60 (s, 3H), 4.16-4.32 (m, 1H), 6.97 (s, 2H).

実施例 364 3-ベンジル-1-(1-エチルプロピル)-6-メシチル-4,7-

ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [5, 1-b] プリン-2-オン

1-(1-エチルプロピル)-6-メシチル-4, 7-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [5, 1-b] プリン-2-オン (230mg, 0.59mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (5mL) 溶液に、室温で水素化ナトリウム (28mg, 0.71mmol) を加えた。30分後、臭化ベンジル (0.079mL, 0.65mmol) を加え、70℃で1時間撹拌した。氷冷下水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (15-20%酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標記化合物 (259mg) を茶色結晶として得た。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.83 (t, J = 7.3 Hz, 6H), 1.66-1.90 (m, 2H), 2.02 (s, 6H), 1.95-2.20 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 4.26-4.46 (m, 1H), 5.26 (s, 2H), 6.98 (s, 2H), 7.14-7.46 (m, 5H).

実施例365 6-メシチル-4, 7-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-ジピラゾロ [1, 5-a: 4, 3-e] ピリミジン-3-オン

エチル 7-クロロ-3-メシチル-2, 5-ジメチルピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-6-カルボキシレート (343mg, 0.922mmol) のエタノール (10mL) 溶液にヒドラジン-水和物 (5mL) を加え、室温で1時間撹拌した。反応混合物をそのまま減圧下濃縮した。酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、標記化合物 (296mg) を茶色結晶として得た。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 2.03 (s, 6H), 2.22 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 7.13 (s, 2H).

実施例366 6-メシチル-4, 7-ジメチル-1H-ジピラゾロ [1, 5-a: 4, 3-e] ピリミジン

6-メシチル-4, 7-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-ジピラゾロ [1, 5-a: 4, 3-e] ピリミジン-3-オン (60mg, 0.187mmol) のオキシ塩化リン (3mL) 溶液にN, N-ジメチルアニリンを1滴加え、2時間加熱還流した。反応混合物を氷に加えしばらく撹拌後、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和炭酸水素ナ

トリウム水溶液、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた粗化合物のメタノール (3 mL) 溶液に、ギ酸アンモニウム (70 mg, 1.12 mmol)、10% Pd-C (60 mg) を加え、1 時間加熱還流した。反応混合物をセライトを用いて濾過し、得られた濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (50% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標記化合物 (5.5 mg) を黄色結晶として得た。

MS (ESI) m/z 306 MH^+

実施例 3.6.7 6-メシチル-2, 4, 7-トリメチル-2H-ジピラゾロ [1, 5-a: 4, 3-e] ピリミジン

3-クロロ-6-メシチル-2, 4, 7-トリメチル-2H-ジピラゾロ [1, 5-a: 4, 3-e] ピリミジン (14 mg, 0.04 mmol) のメタノール (5 mL) 溶液に、ギ酸アンモニウム (15 mg, 0.237 mmol)、10% Pd-C (14 mg) を加え、1 時間加熱還流した。反応混合物をセライトを用いて濾過し、得られた濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (35% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標記化合物 (9 mg) を黄色非晶質として得た。

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.04 (s, 6H), 2.34 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 3.12 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 7.01 (s, 2H), 8.09 (s, 1H).

実施例 3.6.8 1, 2-ジ (1-エチルプロピル) -6-メシチル-4, 7-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-ジピラゾロ [1, 5-a: 4, 3-e] ピリミジン-3-オン (CRFA-395)

6-メシチル-4, 7-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-ジピラゾロ [1, 5-a: 4, 3-e] ピリミジン-3-オン (346 mg, 1.076 mmol) の *N*, *N*-ジメチルホルムアミド (10 mL) 溶液に、3-ブロモペンタン (0.152 mL, 1.184 mmol)、炭酸カリウム (744 mg, 5.38 mmol) 及び触媒量のヨウ化リチウムを加え 100°C で 3 時間攪拌した。酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (10-15% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標記化合物 (107 mg) と実施例 3.6.9 の化合物 (49 mg) を茶色結晶として得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0.70 (t, $J = 7.3$ Hz, 6H), 1.00 (t, $J = 7.5$ Hz, 6H), 1.62-1.90 (m, 8H), 2.04 (s, 6H), 2.29 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 3.12 (s, 3H), 4.40-4.52 (m, 1H), 4.84-4.95 (m, 1H), 6.99 (s, 2H).

実施例 369 2-(1-エチルプロピル)-6-メシチル-4,7-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1*H*-ジピラゾロ[1,5-*a*:4,3-*e*]ピリミジン-3-オン (CRFA-396)

茶色結晶

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.01 (t, $J = 7.5$ Hz, 6H), 1.75-1.90 (m, 4H), 2.00 (s, 6H), 2.32 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 3.15 (s, 3H), 4.81-4.89 (m, 1H), 6.98 (s, 2H), 8.69 (s, 1H).

実施例 370 4-エチル-2-(1-エチルプロピル)-6-メシチル-3-メトキシ-7-メチル-2*H*-ジピラゾロ[1,5-*a*:4,3-*e*]ピリミジン (CRFA-502)

2-(1-エチルプロピル)-6-メシチル-4,7-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1*H*-ジピラゾロ[1,5-*a*:4,3-*e*]ピリミジン-3-オン (250mg, 0.639mmol) の *N,N*-ジメチルホルムアミド (10mL) 溶液に、室温で水素化ナトリウム (31mg, 0.766mmol) を加えた。30分後、ヨウ化メチル (0.048mL, 0.766mmol) を加え、同温で3時間攪拌した。氷冷下水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (10-15%酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標記化合物 (19mg) と実施例 371 の化合物 (30mg) を得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0.71 (t, $J = 7.3$ Hz, 6H), 1.56 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.62-1.94 (m, 4H), 2.05 (s, 6H), 2.29 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 3.58 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 4.09 (s, 3H), 4.41-4.52 (m, 1H), 6.99 (s, 2H).

実施例 371 2-(1-エチルプロピル)-4-イソプロピル-6-メシチル-1,7-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1*H*-ジピラゾロ[1,5-*a*:4,3-*e*]ピリミジン-3-オン (CRFA-503)

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.91 (t, *J* = 7.3 Hz, 6H), 1.70 (d, *J* = 7.1 Hz, 6H), 1.68-1.97 (m, 4H), 2.05 (s, 6H), 2.27 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 4.05-4.19 (m, 1H), 4.65-4.78 (m, 1H), 6.98 (s, 2H).

実施例 372 6-メシチル-4, 7-ジメチル-1-プロピル-1*H*-ジピラゾロ [1, 5-*a*: 4, 3-*e*] ピリミジン-3-イル プロピル エーテル

6-メシチル-4, 7-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1*H*-ジピラゾロ [1, 5-*a*: 4, 3-*e*] ピリミジン-3-オン (350mg, 1.09mmol) の *N, N*-ジメチルホルムアミド (10mL) 溶液に、3-ブロモプロパン (0.109mL, 1.20mmol)、炭酸カリウム (753mg, 5.45mmol) 及び触媒量のヨウ化リチウムを加え 100℃で3時間攪拌した。酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (10%酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標記化合物 (48mg) を得た。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.01 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H), 1.08 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H), 1.80-1.93 (m, 2H), 1.94-2.10 (m, 2H), 2.01 (s, 6H), 2.24 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 4.32 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 4.72 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 6.97 (s, 2H).

実施例 373 2-(1-エチルプロピル)-6-メシチル-4, 7-ジメチル-2*H*-ジピラゾロ [1, 5-*a*: 4, 3-*e*] ピリミジン

2-(1-エチルプロピル)-6-メシチル-4, 7-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1*H*-ジピラゾロ [1, 5-*a*: 4, 3-*e*] ピリミジン-3-オン (222mg, 0.567mmol) のアセトニトリル (10mL) 溶液にオキシ塩化リン (1.06mL, 11.34mmol)、*N, N*-ジメチルアニリン (0.018mL, 0.142mmol)、メチルトリエチルアンモニウムクロリド (172mg, 1.134mmol) を加え、6時間加熱還流した。反応混合物を氷に加えしばらく攪拌後、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた粗化合物のメタノール (5mL) 溶液に、ギ酸アンモニウム (215mg, 3.40mmol)、10% Pd-C (200mg) を加え、1時間加熱還流した。反応混合物をセライトを用いて濾過し、得られた濾液を減

圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（20%酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、標記化合物（6.6mg）を得た。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.62 (t, *J* = 7.3 Hz, 6H), 1.66-1.95 (m, 4H), 1.97 (s, 6H), 2.27 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 4.53-4.64 (m, 1H), 6.94 (s, 2H), 8.07 (s, 1H).

実施例 374 7-(1-エチルプロピル)-3-メシチル-2,5-ジメチル-7,8-ジヒドロ-6*H*-ピラゾロ[1,5-*a*]ピロロ[3,4-*e*]ピリミジン-6,8-ジオン

3-メシチル-2,5-ジメチルピラゾロ[1,5-*a*]ピリミジン-6; 7-ジカルボン酸 (780mg, 2.21mmol) の酢酸 (10mL) 溶液に、3-アミノペンタン (0.283mL, 2.43mmol) を加え、100℃で2時間攪拌した。水を加え、エーテルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（15%酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、標記化合物（480mg）を得た。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.89 (t, *J* = 7.4 Hz, 6H), 1.74-1.87 (m, 2H), 1.96 (s, 6H), 1.98-2.14 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 4.08-4.18 (m, 1H), 6.96 (s, 2H).

実施例 375 2-クロロ-1-(1-エチルプロピル)-6-メシチル-4,7-ジメチル-1*H*-ピラゾロ[5,1-*b*]プリン

1-(1-エチルプロピル)-6-メシチル-4,7-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1*H*-ピラゾロ[5,1-*b*]プリン-2-オン (100mg, 0.225mmol) のオキシ塩化リン (10mL) 溶液に *N,N*-ジメチルアニリンを2滴加え、7時間加熱還流した。反応混合物を氷に加えしばらく攪拌後、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（15%酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、標記化合物（76mg）を茶色結晶として得た。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.76 (t, *J* = 7.4 Hz, 6H), 1.75-1.89 (m, 2H), 2.02 (s, 6H), 2.20-2.40 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 4.27-4.50 (m,

¹H), 6.99 (s, 2H).

実施例 376 1-(1-エチルプロピル)-6-メシチル-4,7-ジメチル-1H-ピラゾロ[5,1-b]プリン

4,7-ジクロロ-1-(1-エチルプロピル)-6-メシチル-4,7-ジメチル-1H-ピラゾロ[5,1-b]プリン (76 mg, 0.185 mmol) のメタノール (5 mL) 溶液に、ギ酸アンモニウム (70 mg, 1.11 mmol)、1.0% Pd-C (76 mg) を加え、1 時間加熱還流した。反応混合物をセライトを用いて濾過し、得られた濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (65% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標記化合物 (67 mg) を得た。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.79 (t, J = 7.4 Hz, 6H), 1.82-1.93 (m, 4H), 2.03 (s, 6H), 2.33 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 3.15 (s, 3H), 4.36-4.45 (m, 1H), 7.00 (s, 2H), 7.95 (s, 1H).

実施例 377 3-メシチル-2,5-ジメチル-6,7-ジヒドロフロ[3,2-e]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

6-(2-ヒドロキシエチル)-3-メシチル-2,5-ジメチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-オール (500 mg, 1.54 mmol)、塩化チオニル (0.26 mL) のベンゼン (30 mL) 溶液を 2 時間加熱還流した。室温まで冷却後、析出した結晶を濾取し、得られた結晶の 2% 炭酸ナトリウム懸濁液を室温で 2 時間攪拌した。結晶を濾取し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (50-70% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標記化合物 (310 mg) を淡褐色結晶として得た。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.97 (s, 6H), 2.13 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.98 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.73 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 6.89 (s, 2H).

実施例 378 3-メシチル-2,5,7-トリメチル-6,7-ジヒドロフロ[3,2-e]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

実施例 377 の方法に準じて、6-(2-ヒドロキシプロピル)-3-メシチル-2,5-ジメチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-オール (300 mg, 0.88 mmol) より 標記化合物 (66 mg) を淡黄褐色結晶として得た。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.58 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 2.17 (s, 3H),

2.30 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.75-2.80 (m, 1H), 3.00-3.05 (m, 1H), 4.00-4.05 (m, 1H), 6.93 (s, 2H).

実施例 379 3-メシチル-2, 5-ジメチル-7-プロピル-6, 7-ジヒドロフロ
ロ [3, 2-e] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン

実施例 377 の方法に準じて、6-(2-ヒドロキシペンチル)-3-メシチル-2, 5-ジメチルピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-7-オール (1.00 g, 2.72 mmol) より 標記化合物 (90 mg) を淡灰褐色結晶として得た。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 0.88 (t, J = 5.4 Hz, 3H), 1.32-1.46 (m, 1H), 1.50-1.61 (m, 1H), 1.63-1.84 (m, 2H), 1.93 (s, 3H), 1.94 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.75-2.85 (m, 1H), 2.90-3.00 (m, 1H), 4.29-4.38 (m, 1H), 6.96 (s, 2H).

実施例 380 3-メシチル-2, 5-ジメチル-6, 7-ジヒドロピラゾロ [1, 5
-a] チエノ [3, 2-e] ピリミジン

7-クロロ-6-(2-クロロエチル)-3-メシチル-2, 5-ジメチルピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン (500 mg, 1.38 mmol)、チオ尿素 (105 mg, 1.38 mmol)、炭酸ナトリウム (18.3 mg, 1.73 mmol) のエタノール (10 mL) 溶液を 1 時間加熱還流した。減圧化濃縮し、水を加えて析出した結晶を濾取した。結晶を水で洗浄し、標記化合物 (436 mg) を白色結晶として得た。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 2.00 (s, 6H), 2.27 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 3.44 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 3.68 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 6.96 (s, 2H).

実施例 381 3-メシチル-2, 5-ジメチル-7, 8-ジヒドロ-6 H-シクロペ
ンタ [e] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン

4-メシチル-3-メチル-1 H-5-ピラゾロアミン (200 mg, 0.93 mmol)、2-アセチルシクロペンタノン (0.12 mL, 0.10 mmol) のトルエン (2 mL) 溶液を 7 時間加熱還流した。反応混合物を減圧下濃縮した。生じた結晶を酢酸エチル/ヘキサンの混合溶媒で洗浄し、標記化合物 (88 mg) を灰白色結晶として得た。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 2.00 (s, 6H), 2.28 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.34 (tt, J

= 7.2 Hz, 8.0 Hz, 2H), 3.01 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.42 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 6.97 (s, 2H).

MS (ESI) m/z 306 MH^+

実施例 382 2-(3-メシチル-2,5-ジメチル-8-プロピル-6,7,8,9-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリド[3,2-e]ピリミジン-9-イル)エチル メチル エーテル

7-クロロ-6-(3-クロロヘキシル)-3-メシチル-2,5-ジメチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (170 mg, 0.406 mmol) を 2-メトキシエチルアミン (2 mL) に溶解し、1 時間加熱環流した。反応混合物に水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に濃縮し淡黄色油状物を得た。これを *N,N*-ジメチルホルムアミド (10 mL) に溶解し、ヨウ化ナトリウム (62 mg, 0.416 mmol)、炭酸カリウム (172 mg, 1.25 mmol) を加え 150℃ で 2 日間攪拌した。冷却後、反応混合物に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に濃縮し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (5-10% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製することにより標記化合物 (60 mg, 0.143 mmol) を淡黄色油状物として得た。

1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 0.93 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 1.30-1.65 (m, 4H), 1.90-1.96 (m, 2H), 2.02 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.50-2.68 (m, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.45-3.55 (m, 1H), 3.65-3.85 (m, 2H), 3.92-4.01 (m, 1H), 4.35-4.45 (m, 1H), 6.95 (s, 2H).

MS (ESI) m/z 421 MH^+

実施例 382 の方法に準じて、実施例 383 ないし 458 の標題化合物を合成した。

実施例 383 3-メシチル-2,5-ジメチル-9-プロピル-6,7,8,9-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリド[3,2-e]ピリミジン

1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 0.96 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.76-1.86 (m, 2H), 1.95-2.03 (m, 2H), 2.01 (s, 6H), 2.20 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.66 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.38-3.42 (m, 2H), 4.00-4.05 (m, 2H), 6.94 (s, 2H).

実施例 384 9-ブチル-3-メシチル-2, 5-ジメチル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピリド [3, 2-e] ピリミジン

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.97 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.33-1.42 (m, 2H), 1.72-1.80 (m, 2H), 1.95-2.03 (m, 2H), 2.01 (s, 6H), 2.19 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.66 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.38-3.42 (m, 2H), 4.00-4.05 (m, 2H), 6.94 (s, 2H).

実施例 385 2-(3-メシチル-2, 5-ジメチル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピリド [3, 2-e] ピリミジン-9-イル) エチル メチル エーテル

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.95-2.02 (m, 2H), 2.00 (s, 6H), 2.19 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.66 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.48-3.52 (m, 2H), 3.81 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 4.21 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 6.95 (s, 2H).

実施例 386 9-(sec-ブチル)-3-メシチル-2, 5-ジメチル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピリド [3, 2-e] ピリミジン

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.96 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.28 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.56-1.84 (m, 2H), 1.90-2.06 (m, 2H), 2.02 (s, 6H), 2.19 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.63-2.69 (m, 2H), 3.26-3.40 (m, 2H), 5.86-5.94 (m, 1H), 6.95 (s, 2H).

実施例 387 9-エチル-3-メシチル-2, 5-ジメチル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピリド [3, 2-e] ピリミジン

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.34 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 1.95-2.02 (m, 2H), 2.00 (s, 6H), 2.20 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.66 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.36-3.40 (m, 2H), 4.03 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 6.94 (s, 2H).

実施例 388 9-イソプロピル-3-メシチル-2, 5-ジメチル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピリド [3, 2-e] ピリミジン

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.31 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.94-2.02 (m, 2H), 2.03 (s, 6H), 2.20 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.66 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.33-3.37 (m, 2H), 5.89-5.96 (m, 1H), 6.94 (s, 2H).

実施例 389 3-メシチル-2, 5-ジメチル-8, 9-ジプロピル-6, 7, 8,

9-テトラヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピリド [3, 2-e] ピリミジン

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.93 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 0.95 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.35-1.50 (m, 2H), 1.53-1.72 (m, 3H), 1.82-2.00 (m, 3H), 2.03 (s, 6H), 2.20 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.52-2.68 (m, 2H), 3.34-3.40 (m, 1H), 3.78-3.86 (m, 1H), 3.98-4.04 (m, 1H), 6.94 (s, 2H).

実施例 390 9-ベンジル-3-メシチル-2, 5-ジメチル-8-プロピル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピリド [3, 2-e] ピリミジン

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.78 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 1.18-1.34 (m, 4H), 1.47-1.54 (m, 1H), 1.60-1.72 (m, 2H), 1.77-1.85 (m, 1H), 2.05 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.54-2.60 (m, 2H), 3.34-3.40 (m, 1H), 5.15-5.20 (m, 1H), 5.34-5.44 (m, 1H), 6.94 (s, 2H), 7.28-7.38 (m, 3H), 7.43-7.47 (m, 2H).

実施例 391 9-エチル-3-メシチル-2, 5-ジメチル-8-プロピル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピリド [3, 2-e] ピリミジン

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.94 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.35 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.35-1.50 (m, 2H), 1.55-1.70 (m, 2H), 1.80-2.00 (m, 2H), 2.03 (s, 6H), 2.22 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.52-2.68 (m, 2H), 3.32-3.40 (m, 1H), 3.90-4.10 (m, 2H), 6.94 (s, 2H).

実施例 392 9-(シクロプロピルメチル)-3-メシチル-2, 5-ジメチル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピリド [3, 2-e] ピリミジン

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.25-0.30 (m, 1H), 0.47-0.52 (m, 1H), 0.85-0.90 (m, 2H), 1.15-1.30 (m, 2H), 2.01 (s, 6H), 2.01-2.08 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.67 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.48-3.53 (m, 2H), 3.97-4.03 (m, 2H), 6.94 (s, 2H).

実施例 393 3-メシチル-2, 5, 9-トリメチル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピリド [3, 2-e] ピリミジン

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.98-2.05 (m, 2H), 2.02 (s, 6H), 2.22 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.67 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.35-3.39 (m, 2H), 3.62 (s, 3H),

6.96 (s, 2H).

実施例 394 2-(8-エチル-3-メシチル-2, 5-ジメチル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロピラゾロ[1, 5-a]ピリド[3, 2-e]ピリミジン-9-イル)エチル メチル エーテル

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.00 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 1.37-1.45 (m, 1H), 1.60-1.70 (m, 1H), 1.90-2.05 (m, 2H), 2.03 (s, 6H), 2.20 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.50-2.68 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.38-3.50 (m, 1H), 3.70-3.85 (m, 2H), 3.90-4.03 (m, 1H), 4.40-4.50 (m, 1H); 6.96 (s, 2H).

実施例 395 8-エチル-3-メシチル-2, 5-ジメチル-9-プロピル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロピラゾロ[1, 5-a]ピリド[3, 2-e]ピリミジン

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.96 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.01 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.40-1.50 (m, 1H), 1.60-1.70 (m, 2H), 1.80-2.05 (m, 3H), 2.03 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.50-2.68 (m, 2H), 3.25-3.32 (m, 1H), 3.80-3.88 (m, 1H), 4.00-4.12 (m, 1H), 6.96 (s, 2H).

実施例 396 8, 9-ジエチル-3-メシチル-2, 5-ジメチル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロピラゾロ[1, 5-a]ピリド[3, 2-e]ピリミジン

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.00 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.34 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.38-1.48 (m, 1H), 1.58-1.70 (m, 1H), 1.80-1.90 (m, 1H), 1.95-2.02 (m, 1H), 2.02 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.50-2.68 (m, 2H), 3.25-3.30 (m, 1H), 3.90-4.08 (m, 2H), 6.95 (s, 2H).

実施例 397 9-(シクロプロピルメチル)-8-エチル-3-メシチル-2, 5-ジメチル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロピラゾロ[1, 5-a]ピリド[3, 2-e]ピリミジン

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.12-0.15 (m, 1H), 0.38-0.46 (m, 2H), 0.48-0.56 (m, 1H), 1.02 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.14-1.23 (m, 1H), 1.23-1.28 (m, 1H), 1.38-1.48 (m, 1H), 1.63-1.73 (m, 1H), 1.96-2.03 (m, 1H), 2.02 (s, 6H), 2.20 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.52-2.70 (m, 2H), 3.41-3.48 (m, 1H), 3.83 (dd, *J* = 6.2, 14.4 Hz, 1H), 4.22 (dd, *J* = 7.7, 14.4 Hz, 1H), 6.95 (s, 2H).

実施例 398 3-メシチル-9-(2-メトキシエチル)-8-(メトキシメチル)-2,5-ジメチル-6,7,8,9-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリド[3,2-e]ピリミジン

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.88-2.00 (m, 1H), 2.01 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 2.12-2.22 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.50-2.73 (m, 2H), 3.28-3.38 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 3.50-3.55 (m, 1H), 3.68-3.76 (m, 1H), 3.77-3.86 (m, 2H), 4.06-4.13 (m, 1H), 4.38-4.46 (m, 1H), 6.95 (s, 2H).

実施例 399 3-メシチル-2,5,8-トリメチル-9-プロピル-6,7,8,9-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリド[3,2-e]ピリミジン

MS (ESI) m/z 377 MH⁺

実施例 400 9-ブチル-3-メシチル-2,5,8-トリメチル-6,7,8,9-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリド[3,2-e]ピリミジン

MS (ESI) m/z 391 MH⁺

実施例 401 2-(3-メシチル-2,5,8-トリメチル-6,7,8,9-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリド[3,2-e]ピリミジン-9-イル)エチルメチル エーテル

MS (ESI) m/z 393 MH⁺

実施例 402 3-(3-メシチル-2,5,8-トリメチル-6,7,8,9-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリド[3,2-e]ピリミジン-9-イル)プロピルメチル エーテル

MS (ESI) m/z 407 MH⁺

実施例 403 9-(2-イソプロポキシエチル)-3-メシチル-2,5,8-トリメチル-6,7,8,9-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリド[3,2-e]ピリミジン

MS (ESI) m/z 421 MH⁺

実施例 404 9-イソペンチル-3-メシチル-2,5,8-トリメチル-6,7,8,9-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリド[3,2-e]ピリミジン

MS (ESI) m/z 405 MH⁺

実施例 405 3-メシチル-2, 5, 8-トリメチル-9-(1-フェニルエチル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピリド [3, 2-e] ピリミジン

MS (ESI) m/z 439 MH⁺

実施例 406 3-(8-エチル-3-メシチル-2, 5-ジメチル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピリド [3, 2-e] ピリミジン-9-イル)プロピル メチル エーテル

MS (ESI) m/z 421 MH⁺

実施例 407 2-(8-エチル-3-メシチル-2, 5-ジメチル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピリド [3, 2-e] ピリミジン-9-イル)エチル イソプロピル エーテル

MS (ESI) m/z 435 MH⁺

実施例 408 8-エチル-9-イソペンチル-3-メシチル-2, 5-ジメチル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピリド [3, 2-e] ピリミジン

MS (ESI) m/z 419 MH⁺

実施例 409 8-エチル-3-メシチル-2, 5-ジメチル-9-(1-フェニルエチル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピリド [3, 2-e] ピリミジン

MS (ESI) m/z 453 MH⁺

実施例 410 9-(1-ベンジルプロピル)-8-エチル-3-メシチル-2, 5-ジメチル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピリド [3, 2-e] ピリミジン

MS (ESI) m/z 481 MH⁺

実施例 411 3-メシチル-8-(メトキシメチル)-9-(3-メトキシプロピル)-2, 5-ジメチル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピリド [3, 2-e] ピリミジン

MS (ESI) m/z 437 MH⁺

実施例 412 9-(2-イソプロポキシエチル)-3-メシチル-8-(メトキシメ

チル) - 2, 5-ジメチル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピ
リド [3, 2-e] ピリミジン

MS (ESI) m/z 451 MH⁺

実施例 4 1 3 (9-イソペンチル-3-メシチル-2, 5-ジメチル-6, 7, 8,
9-テトラヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピリド [3, 2-e] ピリミジン-8-イル)
メチル メチル エーテル

MS (ESI) m/z 435 MH⁺

実施例 4 1 4 9-エチル-3-メシチル-2, 5, 8-トリメチル-6, 7, 8, 9
-テトラヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピリド [3, 2-e] ピリミジン

MS (ESI) m/z 363 MH⁺

実施例 4 1 5 (3-メシチル-2, 5-ジメチル-9-プロピル-6, 7, 8, 9-
テトラヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピリド [3, 2-e] ピリミジン-8-イル) メ
チル メチル エーテル

MS (ESI) m/z 407 MH⁺

実施例 4 1 6 (9-エチル-3-メシチル-2, 5-ジメチル-6, 7, 8, 9-テ
トラヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピリド [3, 2-e] ピリミジン-8-イル) メチ
ル メチル エーテル

MS (ESI) m/z 393 MH⁺

実施例 4 1 7 9-ブチル-8-エチル-3-メシチル-2, 5-ジメチル-6, 7,
8, 9-テトラヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピリド [3, 2-e] ピリミジン

MS (ESI) m/z 405 MH⁺

実施例 4 1 8 8-エチル-3-メシチル-2, 5-ジメチル-9-ペンチル-6, 7,
8, 9-テトラヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピリド [3, 2-e] ピリミジン

MS (ESI) m/z 419 MH⁺

実施例 4 1 9 8-エチル-9-(1-エチルプロピル)-3-メシチル-2, 5-ジ
メチル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピリド [3, 2-e]
ピリミジン

MS (ESI) m/z 419 MH⁺

実施例 4 2 0 2 - (8 - エチル - 3 - メシチル - 2, 5 - ジメチル - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロピラゾロ [1, 5 - a] ピリド [3, 2 - e] ピリミジン - 9 - イル) エチル プロピル エーテル

MS (ESI) m/z 435 MH⁺

実施例 4 2 1 9 - (シクロヘキシルメチル) - 8 - エチル - 3 - メシチル - 2, 5 - ジメチル - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロピラゾロ [1, 5 - a] ピリド [3, 2 - e] ピリミジン

MS (ESI) m/z 445 MH⁺

実施例 4 2 2 8 - エチル - 3 - メシチル - 2, 5 - ジメチル - 9 - (2 - フェニルプロピル) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロピラゾロ [1, 5 - a] ピリド [3, 2 - e] ピリミジン

MS (ESI) m/z 467 MH⁺

実施例 4 2 3 9 - (1 - エチルプロピル) - 3 - メシチル - 2, 5, 8 - トリメチル - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロピラゾロ [1, 5 - a] ピリド [3, 2 - e] ピリミジン

MS (ESI) m/z 405 MH⁺

実施例 4 2 4 8 - エチル - 9 - (2 - エチルブチル) - 3 - メシチル - 2, 5 - ジメチル - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロピラゾロ [1, 5 - a] ピリド [3, 2 - e] ピリミジン

MS (ESI) m/z 433 MH⁺

実施例 4 2 5 9 - (3, 3 - ジメチルブチル) - 8 - エチル - 3 - メシチル - 2, 5 - ジメチル - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロピラゾロ [1, 5 - a] ピリド [3, 2 - e] ピリミジン

MS (ESI) m/z 433 MH⁺

実施例 4 2 6 8 - エチル - 3 - メシチル - 2, 5 - ジメチル - 9 - (テトラヒドロ - 2 - フラニルメチル) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロピラゾロ [1, 5 - a] ピリド [3, 2 - e] ピリミジン

MS (ESI) m/z 433 MH⁺

実施例 4 2 7 4 - [2 - (8 - エチル - 3 - メシチル - 2, 5 - ジメチル - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロピラゾロ [1, 5 - a] ピリド [3, 2 - e] ピリミジン - 9 - イル) エチル] モルフォリン

MS (ESI) m/z 462 MH⁺

実施例 4 2 8 2 - [(8 - エチル - 3 - メシチル - 2, 5 - ジメチル - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロピラゾロ [1, 5 - a] ピリド [3, 2 - e] ピリミジン - 9 - イル) メチル] フェニル メチル エーテル

MS (ESI) m/z 469 MH⁺

実施例 4 2 9 3 - [(8 - エチル - 3 - メシチル - 2, 5 - ジメチル - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロピラゾロ [1, 5 - a] ピリド [3, 2 - e] ピリミジン - 9 - イル) メチル] フェニル メチル エーテル

MS (ESI) m/z 469 MH⁺

実施例 4 3 0 4 - [(8 - エチル - 3 - メシチル - 2, 5 - ジメチル - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロピラゾロ [1, 5 - a] ピリド [3, 2 - e] ピリミジン - 9 - イル) メチル] フェニル メチル エーテル

MS (ESI) m/z 469 MH⁺

実施例 4 3 1 8 - エチル - 3 - メシチル - 2, 5 - ジメチル - 9 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロピラゾロ [1, 5 - a] ピリド [3, 2 - e] ピリミジン

MS (ESI) m/z 431 MH⁺

実施例 4 3 2 9 - (2 - エトキシエチル) - 3 - メシチル - 2, 5, 8 - トリメチル - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロピラゾロ [1, 5 - a] ピリド [3, 2 - e] ピリミジン

MS (ESI) m/z 421 MH⁺

実施例 4 3 3 9 - (2 - エチルブチル) - 3 - メシチル - 2, 5, 8 - トリメチル - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロピラゾロ [1, 5 - a] ピリド [3, 2 - e] ピリミジン

MS (ESI) m/z 419 MH⁺

実施例 4 3 4 3-メシチル-2, 5, 8-トリメチル-9-(テトラヒドロ-2-フラニルメチル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピリド [3, 2-e] ピリミジン

MS (ESI) m/z 419 MH⁺

実施例 4 3 5 9-(2-エトキシエチル)-3-メシチル-8-(メトキシメチル)-2, 5-ジメチル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピリド [3, 2-e] ピリミジン

MS (ESI) m/z 451 MH⁺

実施例 4 3 6 [9-(2-エチルブチル)-3-メシチル-2, 5-ジメチル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピリド [3, 2-e] ピリミジン-8-イル] メチル メチル エーテル

MS (ESI) m/z 449 MH⁺

実施例 4 3 7 [3-メシチル-2, 5-ジメチル-9-(テトラヒドロ-2-フラニルメチル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピリド [3, 2-e] ピリミジン-8-イル] メチル メチル エーテル

MS (ESI) m/z 449 MH⁺

実施例 4 3 8 9-(シクロプロピルメチル)-3-メシチル-2, 5, 8-トリメチル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピリド [3, 2-e] ピリミジン

MS (ESI) m/z 389 MH⁺

実施例 4 3 9 9-(2-エトキシエチル)-3-メシチル-2, 5, 8-トリメチル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピリド [3, 2-e] ピリミジン

MS (ESI) m/z 407 MH⁺

実施例 4 4 0 9-(2-エトキシエチル)-8-エチル-3-メシチル-2, 5-ジメチル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピリド [3, 2-e] ピリミジン

MS (ESI) m/z 421 MH⁺

実施例 4 4 1 9 - (2 - エトキシエチル) - 3 - メシチル - 8 - (メトキシメチル) - 2, 5 - ジメチル - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロピラゾロ [1, 5 - a] ピリド [3, 2 - e] ピリミジン

MS (ESI) m/z 437 MH⁺

実施例 4 4 2 9 - (3 - エトキシプロピル) - 3 - メシチル - 2, 5, 8 - トリメチル - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロピラゾロ [1, 5 - a] ピリド [3, 2 - e] ピリミジン

MS (ESI) m/z 421 MH⁺

実施例 4 4 3 9 - (3 - エトキシプロピル) - 8 - エチル - 3 - メシチル - 2, 5 - ジメチル - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロピラゾロ [1, 5 - a] ピリド [3, 2 - e] ピリミジン

MS (ESI) m/z 435 MH⁺

実施例 4 4 4 9 - (3 - エトキシプロピル) - 3 - メシチル - 8 - (メトキシメチル) - 2, 5 - ジメチル - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロピラゾロ [1, 5 - a] ピリド [3, 2 - e] ピリミジン

MS (ESI) m/z 451 MH⁺

実施例 4 4 5 [9 - (シクロプロピルメチル) - 3 - メシチル - 2, 5 - ジメチル - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロピラゾロ [1, 5 - a] ピリド [3, 2 - e] ピリミジン - 8 - イル] メチル メチル エーテル

MS (ESI) m/z 419 MH⁺

実施例 4 4 6 4 - [(8 - エチル - 3 - メシチル - 2, 5 - ジメチル - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロピラゾロ [1, 5 - a] ピリド [3, 2 - e] ピリミジン - 9 - イル) メチル] - 1 - ベンゼンスルホンアミド

MS (ESI) m/z 518 MH⁺

実施例 4 4 7 8 - エチル - 3 - メシチル - 2, 5 - ジメチル - 9 - [4 - (トリフルオロメチル) ベンジル] - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロピラゾロ [1, 5 - a] ピリド [3, 2 - e] ピリミジン

MS (ESI) m/z 507 MH⁺

実施例 448 9-(4-クロロベンジル)-8-エチル-3-メシチル-2,5-ジ
メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリド[3,2-e]
ピリミジン

MS (ESI) m/z 473 MH⁺

実施例 449 8-エチル-3-メシチル-2,5-ジメチル-9-[3-(トリフル
オロメチル)ベンジル]-6,7,8,9-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリ
ド[3,2-e]ピリミジン

MS (ESI) m/z 507 MH⁺

実施例 450 9-(3-クロロベンジル)-8-エチル-3-メシチル-2,5-ジ
メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリド[3,2-e]
ピリミジン

MS (ESI) m/z 473 MH⁺

実施例 451 8-エチル-3-メシチル-2,5-ジメチル-9-(3-メチルベン
ジル)-6,7,8,9-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリド[3,2-e]
ピリミジン

MS (ESI) m/z 453 MH⁺

実施例 452 3-[(8-エチル-3-メシチル-2,5-ジメチル-6,7,8,
9-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリド[3,2-e]ピリミジン-9-イル)
メチル]フェニル トリフルオロメチル エーテル

MS (ESI) m/z 523 MH⁺

実施例 453 3-(2-ブロモ-4,6-ジメチルフェニル)-8-エチル-9-(2-
メトキシエチル)-2,5-ジメチル-6,7,8,9-テトラヒドロピラゾロ[1,
5-a]ピリド[3,2-e]ピリミジン

MS (ESI) m/z 470 M⁺

実施例 454 3-(2-ブロモ-4,6-ジメチルフェニル)-9-(シクロプロピ
ルメチル)-8-エチル-2,5-ジメチル-6,7,8,9-テトラヒドロピラゾロ
[1,5-a]ピリド[3,2-e]ピリミジン

MS (ESI) m/z 466 M⁺

実施例 4 5 5 8-エチル-3-(4-メトキシ-2, 6-ジメチルフェニル)-9-(2-メトキシエチル)-2, 5-ジメチル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピリド [3, 2-e] ピリミジン

MS (ESI) m/z 423 MH^+

実施例 4 5 6 8-エチル-3-(4-メトキシ-2, 6-ジメチルフェニル)-9-(シクロプロピルメチル)-2, 5-ジメチル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピリド [3, 2-e] ピリミジン

MS (ESI) m/z 419 MH^+

実施例 4 5 7 2-[8-(シクロプロピルメチル)-3-メシチル-2, 5-ジメチル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピリド [3, 2-e] ピリミジン-9-イル] エチル メチル エーテル

MS (ESI) m/z 433 MH^+

実施例 4 5 8 8, 9-ジ(シクロプロピルメチル)-3-メシチル-2, 5-ジメチル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピリド [3, 2-e] ピリミジン

MS (ESI) m/z 429 MH^+

実施例 4 5 9 10-ブチル-3-メシチル-2, 5-ジメチル-7, 8, 9, 10-テトラヒドロ-6H-ピラゾロ [5, 1 : 2, 3] ピリミド [4, 5-b] アゼピン

N-ブチル-*N*-(6-(4-クロロブチル)-3-メシチル-2, 5-ジメチルピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-6-イル) アミン (65 mg, 0.15 mmol) の1-メチル2-ピペリドン (2 mL) 溶液にヨウ化ナトリウム (触媒量)、炭酸カリウム (65 mg, 0.47 mmol) を加え、150℃で4時間攪拌した。反応後水にて処理後、酢酸エチルで抽出をし、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (15%酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標記化合物 (18 mg) を黄色結晶として得た。

1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 0.89 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.26-1.36 (m, 2H), 1.65-1.74 (m, 2H), 1.76-1.90 (m, 4H), 1.95 (s, 6H), 2.15 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.34 (s,

3H), 2.75 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.49 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.69 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.87 (s, 2H).

実施例 460 1-(1-エチルプロピル)-4,8-ジメチル-6-(2,4,6-トリクロロフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピラゾロ[3,4-b]ピロロ[2,3-d]ピリジン

4-クロロ-5-(2-クロロエチル)-3,6-ジメチル-1-(2,4,6-トリクロロフェニル)-1*H*-ピラゾロ[3,4-*b*]ピリジン (185 mg, 0.437 mmol) を 3-アミノペンタン (6 mL) に溶解し、*p*-トルエンスルホン酸 (185 mg, 1.074 mmol) を加え 200℃ で 6 時間封管した。反応混合物に水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に濃縮し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (10% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製することにより標記化合物 (145 mg, 0.331 mmol) を白色結晶として得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.96 (t, $J = 7.6$ Hz, 6H), 1.60-1.75 (m, 4H), 2.29 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 3.04 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 3.60 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 4.20-4.30 (m, 1H), 7.47 (s, 2H).

実施例 461 1-(1-エチルプロピル)-4,8-ジメチル-6-(2,4,6-トリクロロフェニル)-1,6-ジヒドロピラゾロ[3,4-*b*]ピロロ[2,3-*d*]ピリジン

1-(1-エチルプロピル)-4,8-ジメチル-6-(2,4,6-トリクロロフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピラゾロ[3,4-*b*]ピロロ[2,3-*d*]ピリジン (70 mg, 0.160 mmol) をトルエン (7 mL) に溶解し、二酸化マンガン (700 mg) を加え 40℃ で一晩攪拌した。反応混合物をセライト濾過し酢酸エチルで洗浄した。濾液を減圧下に濃縮し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (5% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製することにより標記化合物 (48 mg, 0.110 mmol) を白色結晶として得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.88 (t, $J = 7.2$ Hz, 6H), 1.85-2.05 (m, 4H), 2.73 (s, 3H), 2.92 (s, 3H), 4.88-4.95 (m, 1H), 6.78 (bs, 1H), 7.10 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H),

7.52 (s, 2H).

実施例 462 1-(1-エチルプロピル)-6-メシチル-4,8-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-a]ピロロ[3,2-e]ピリミジン

4-クロロ-3-(2-クロロエチル)-8-メシチル-2,6-ジメチルイミダゾ[1,5-a]ピリミジン (139mg, 0.38mmol) の3-アミノペンタン (10mL) 溶液を5日間加熱環流した。減圧下濃縮し、残渣をドライパックシリカゲルカラムクロマトグラフィー (25-40%酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標記化合物 (69mg) を淡黄色結晶として得た。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.90 (t, J = 7.6 Hz, 6H), 1.50-1.68 (m, 4H), 2.10 (s, 6H), 2.29 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 2.95 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.58-3.66 (m, 1H), 3.64 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 6.90 (s, 2H).

実施例 463 1-(1-エチルプロピル)-6-メシチル-4,8-ジメチル-1H-イミダゾ[1,5-a]ピロロ[3,2-e]ピリミジン

1-(1-エチルプロピル)-6-メシチル-4,8-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-a]ピロロ[3,2-e]ピリミジン (58mg, 0.15mmol) のトルエン (10mL) 溶液に二酸化マンガン (67mg, 0.77mmol) を加えて3日間加熱環流した。セライト濾過し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (30%酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標記化合物 (22mg) を淡黄色結晶として得た。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.83 (t, J = 7.6 Hz, 6H), 1.83-2.06 (m, 4H), 2.12 (s, 6H), 2.31 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 3.11 (s, 3H), 4.85-4.94 (m, 1H), 6.64 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.92 (s, 2H).

実施例 464 1-(1-エチルプロピル)-6-メシチル-4-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン

1-(1-エチルプロピル)-6-ヨード-4-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン (200mg, 0.526mmol)、メシチルホウ酸 (95mg, 0.579mmol)、水酸化バリウム8水和物 (249mg, 0.782mmol)、テトラキストリフェニルフォスフィンパラジウム (12mg, 0.01m

mmol) をジメトキシエタン (6 mL) と水 (1 mL) の混合物に懸濁し窒素雰囲気下、80℃で2日間攪拌した。反応混合物に水を加え酢酸エチルで抽出した後、有機層を水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に濃縮し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し標記化合物 (28 mg、0.08 mmol) を淡黄色油状物質として得た。

¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 0.98 (t, *J* = 7.6 Hz, 6H), 1.66-1.76 (m, 4H), 1.85 (s, 6H), 2.31 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 3.09 (t, *J* = 9.6 Hz, 3H), 3.75 (t, *J* = 9.6 Hz, 3H), 4.40-4.50 (m, 1H), 6.91 (s, 2H), 7.19 (dd, *J* = 1.2, 6.8 Hz, 1H), 7.33 (dd, *J* = 6.8, 8.4 Hz, 1H), 8.16 (dd, *J* = 1.2, 8.4 Hz, 1H).

実施例 465 1-(1-エチルプロピル)-6-メシチル-4-メチル-1*H*-ピロロ[3,2-*c*]キノリン

1-(1-エチルプロピル)-6-ヨード-4-メチル-1*H*-ピロロ[3,2-*c*]キノリン (170 mg、0.45 mmol)、メシチルホウ酸 (82 mg、0.50 mmol)、水酸化バリウム8水和物 (213 mg、0.68 mmol)、テトラキストリフェニルフォスフィンパラジウム (26 mg、0.02 mmol) を1,2-ジメトキシエタン (6 mL) と水 (1 mL) の混合物に懸濁し窒素雰囲気下、80℃で一晩攪拌した。反応混合物に水を加え酢酸エチルで抽出した後、有機層を水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に濃縮し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (5%酢酸エチル/ヘキサン) で精製することにより標記化合物 (11 mg、0.03 mmol) を淡黄色油状物として得た。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.94 (t, *J* = 7.6 Hz, 6H), 1.92 (s, 6H), 2.00-2.13 (m, 4H), 2.39 (s, 3H), 2.71 (br s, 3H), 5.05-5.14 (m, 1H), 6.75 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.99 (s, 2H), 7.28 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.52 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.34 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H).

実施例 466 6-(2,4-ジクロロフェニル)-1-(1-エチルプロピル)-4-メチル-1*H*-ピロロ[3,2-*c*]キノリン

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.85-0.97 (m, 6H), 2.00-2.13 (m, 4H), 2.72 (s, 3H), 5.04-5.12 (m, 1H), 6.75 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.33 (dd,

$J = 2.0, 8.0 \text{ Hz, 1H}$, 7.40 (d, $J = 8.0 \text{ Hz, 1H}$), 7.47 (d, $J = 7.6 \text{ Hz, 1H}$), 7.52 (d, $J = 2.0 \text{ Hz, 1H}$), 7.53 (t, $J = 7.6 \text{ Hz, 1H}$), 8.41 (d, $J = 7.6 \text{ Hz, 1H}$).

実施例 467 1-(1-エチルプロピル)-6-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニル)-4-メチル-1*H*-ピロロ[3,2-*c*]キノリン

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.94 (t, $J = 7.6 \text{ Hz, 6H}$), 1.93 (s, 6H), 1.98-2.13 (m, 4H), 2.70 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 5.05-5.14 (m, 1H), 6.73 (s, 2H), 6.74 (d, $J = 3.2 \text{ Hz, 1H}$), 7.28 (d, $J = 3.2 \text{ Hz, 1H}$), 7.32 (d, $J = 8.0 \text{ Hz, 1H}$), 7.51 (t, $J = 8.0 \text{ Hz, 1H}$), 8.34 (d, $J = 8.0 \text{ Hz, 1H}$).

実施例 468 2-[6-(2,4-ジクロロフェニル)-4-メチル-1*H*-ピロロ[3,2-*c*]キノリン-1-イル]ブチルメチルエーテル

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.92-1.00 (m, 3H), 2.02-2.12 (m, 1H), 2.15-2.26 (m, 1H), 2.72 (s, 3H), 3.37 (br s, 3H), 3.78-3.83 (m, 1H), 3.86-3.93 (m, 1H), 5.20-5.38 (m, 1H), 6.75 (d, $J = 3.2 \text{ Hz, 1H}$), 7.33 (dd, $J = 2.0, 8.0 \text{ Hz, 1H}$), 7.36 (d, $J = 3.2 \text{ Hz, 1H}$), 7.39 (d, $J = 8.0 \text{ Hz, 1H}$), 7.47 (d, $J = 7.6 \text{ Hz, 1H}$), 7.52 (d, $J = 2.0 \text{ Hz, 1H}$), 7.54 (t, $J = 7.6 \text{ Hz, 1H}$), 8.37 (d, $J = 7.6 \text{ Hz, 1H}$).

実施例 469 6-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニル)-1-[1-(メトキシメチル)プロピル]-4-メチル-1*H*-ピロロ[3,2-*c*]キノリン

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.99 (t, $J = 7.6 \text{ Hz, 3H}$), 1.92 (s, 3H), 1.94 (s, 3H), 2.05-2.15 (m, 1H), 2.17-2.26 (m, 1H), 2.69 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 3.81 (dd, $J = 4.5, 10.5 \text{ Hz, 1H}$), 3.87 (s, 3H), 3.93 (dd, $J = 4.5, 10.5 \text{ Hz, 1H}$), 5.22-5.30 (m, 1H), 6.73 (s, 2H), 6.74 (d, $J = 3.2 \text{ Hz, 1H}$), 7.33 (d, $J = 8.0 \text{ Hz, 1H}$), 7.36 (d, $J = 3.2 \text{ Hz, 1H}$), 7.52 (t, $J = 8.0 \text{ Hz, 1H}$), 8.30 (d, $J = 8.0 \text{ Hz, 1H}$).

実施例 470 2-(6-メシチル-4-メチル-1*H*-ピロロ[3,2-*c*]キノリン-1-イル)ブチルメチルエーテル

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.99 (t, $J = 7.2 \text{ Hz, 3H}$), 1.90 (s, 3H), 1.92 (s, 3H), 2.05-2.15 (m, 1H), 2.17-2.26 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 3.81 (dd, $J = 4.5, 10.5 \text{ Hz, 1H}$), 3.93 (dd, $J = 4.5, 10.5 \text{ Hz, 1H}$), 5.22-5.30 (m, 1H), 6.74 (d, $J = 3.2 \text{ Hz, 1H}$), 6.99 (s, 2H), 7.33 (d, $J = 8.0 \text{ Hz, 1H}$), 7.36 (d,

$J = 3.2$ Hz, 1H), 7.52 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.30 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H).

実施例 471 6-メシチル-1-[2-メトキシ-1-(メトキシメチル)エチル]-4-メチル-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.90 (s, 6H), 2.39 (s, 3H), 2.70 (br s, 3H), 3.43 (s, 6H), 3.92-4.02 (m, 4H), 5.45-5.50 (m, 1H), 6.72 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.00 (s, 2H), 7.34 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.54 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.29 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H).

実施例 472 1-(2-エトキシエチル)-6-メシチル-4-メチル-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.19 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.91 (s, 6H), 2.39 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 3.51 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.98 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 4.77 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 6.68 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.00 (s, 2H), 7.18 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.35 (dd, $J = 1.2, 7.2$ Hz, 1H), 7.54 (dd, $J = 7.2, 8.4$ Hz, 1H), 8.22 (dd, $J = 1.2, 8.4$ Hz, 1H).

実施例 473 6-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニル)-1-[2-メトキシ-1-(メトキシメチル)エチル]-4-メチル-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.92 (s, 6H), 2.70 (s, 3H), 3.43 (s, 6H), 3.87 (s, 3H), 3.94-4.04 (m, 4H), 5.44-5.50 (m, 1H), 6.72 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 6.73 (s, 2H), 7.34 (dd, $J = 1.2, 7.2$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.53 (dd, $J = 7.2, 8.4$ Hz, 1H), 8.28 (dd, $J = 1.2, 8.4$ Hz, 1H).

実施例 474 1-(2-エトキシエチル)-6-メシチル-4-メチル-2-プロピル-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.11 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.20 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.78-1.90 (m, 2H), 1.90 (s, 6H), 2.39 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 2.85 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 3.51 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.93 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 4.73 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 6.47 (s, 1H), 7.00 (s, 2H), 7.31 (dd, $J = 1.2, 7.2$ Hz, 1H), 7.53 (dd, $J = 7.2, 8.4$ Hz, 1H), 8.22 (dd, $J = 1.2, 8.4$ Hz, 1H).

実施例 4 7 5 3-(6-メシチル-4-メチル-2-プロピル-1*H*-ピロロ[3, 2-*c*]キノリン-1-イル)プロピル メチル エーテル

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.11 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 1.78-1.90 (m, 2H), 1.90 (s, 6H), 2.18-2.32 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.68-2.76 (m, 2H), 2.82 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.45 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 4.66 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.50 (s, 1H), 7.00 (s, 2H), 7.32 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.56 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.34 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H).

実施例 4 7 6 1-(2-イソプロポキシエチル)-6-メシチル-4-メチル-2-プロピル-1*H*-ピロロ[3, 2-*c*]キノリン

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.11 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 1.14 (d, *J* = 4.8 Hz, 6H), 1.80-1.90 (m, 2H), 1.91 (s, 6H), 2.39 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 2.85 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 3.52-3.60 (m, 1H), 3.91 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 4.70 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 6.46 (s, 1H), 7.00 (s, 2H), 7.31 (dd, *J* = 1.6, 7.2 Hz, 1H), 7.53 (dd, *J* = 7.2, 8.4 Hz, 1H), 8.22 (dd, *J* = 1.6, 8.4 Hz, 1H).

実施例 4 7 7 *N*-(5-1-[1-(メトキシメチル)プロピル]-4-メチル-1*H*-ピロロ[3, 2-*c*]キノリン-6-イル-4-メチル-2-ピリジル)-*N*, *N*-ジメチルアミン

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.92-1.02 (m, 3H), 2.00-2.13 (m, 3H), 2.14-2.25 (m, 1H), 2.74 (s, 3H), 3.16 (s, 3H), 3.33-3.40 (m, 3H), 3.76-3.85 (m, 1H), 3.87-3.95 (m, 1H), 5.20-5.30 (m, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.74 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.52 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.32 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H).

実施例 4 7 8 *N*-5-[1-(1-エチルプロピル)-4-メチル-1*H*-ピロロ[3, 2-*c*]キノリン-6-イル]-4-メチル-2-ピリジル-*N*, *N*-ジメチルアミン

MS (ESI) *m/z* 386 M⁺

実施例 4 7 9 6-(2, 4-ジメトキシフェニル)-1-(1-エチルプロピル)-4-メチル-1*H*-ピロロ[3, 2-*c*]キノリン

MS (ESI) *m/z* 388 M⁺

実施例 480 6-(2, 6-ジメトキシ-4-メチルフェニル)-1-(1-エチルプロピル)-4-メチル-1H-ピロロ[3, 2-c]キノリン

MS (ESI) m/z 402 M^+

実施例 481 6-(2, 4-ジメトキシ-6-メチルフェニル)-1-(1-エチルプロピル)-4-メチル-1H-ピロロ[3, 2-c]キノリン

MS (ESI) m/z 402 M^+

実施例 482 1-(1-エチルプロピル)-4-メチル-6-(2, 4, 6-トリメトキシフェニル)-1H-ピロロ[3, 2-c]キノリン

MS (ESI) m/z 418 M^+

実施例 483 6-[2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1-(1-エチルプロピル)-4-メチル-1H-ピロロ[3, 2-c]キノリン

MS (ESI) m/z 430 M^+

実施例 484 6-(2-メトキシ-4, 6-ジメチルフェニル)-1-[1-(メトキシメチル)プロピル]-4-メチル-1H-ピロロ[3, 2-c]キノリン

MS (ESI) m/z 402 M^+

実施例 485 6-(2, 4-ジメトキシフェニル)-1-[1-(メトキシメチル)プロピル]-4-メチル-1H-ピロロ[3, 2-c]キノリン

MS (ESI) m/z 404 M^+

実施例 486 2,6-[2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-メチル-1H-ピロロ[3, 2-c]キノリン-1-イルブチルメチルエーテル

MS (ESI) m/z 446 M^+

実施例 487 1-(1-エチルプロピル)-6-(2-メトキシ-4, 6-ジメチルフェニル)-4-メチル-1H-ピロロ[3, 2-c]キノリン

MS (ESI) m/z 387 MH^+

実施例 488 6-メシチル-4-メチル-1-(1-プロピルブチル)-1H-ピロロ[3, 2-c]キノリン

MS (ESI) m/z 399 MH^+

実施例 489 6-(2, 6-ジメトキシ-4-メチルフェニル)-1-[1-(メト

キシメチル) プロピル] - 4 - メチル - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン

MS (ESI) m/z 418 M⁺

実施例 490 6 - (2, 4 - ジメトキシ - 6 - メチルフェニル) - 1 - [1 - (メトキシメチル) プロピル] - 4 - メチル - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン

MS (ESI) m/z 418 M⁺

実施例 491 1 - [1 - (メトキシメチル) プロピル] - 4 - メチル - 6 - (2, 4, 6 - トリメトキシフェニル) - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン

MS (ESI) m/z 434 M⁺

実施例 492 1 - (1 - エチルプロピル) - 6 - メシチル - 4 - メチル - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン

MS (ESI) m/z 384 M⁺

実施例 493 6 - (2 - ブロモ - 4 - イソプロピルフェニル) - 1 - (1 - エチルプロピル) - 4 - メチル - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン

MS (ESI) m/z 448 M⁺

実施例 494 1 - (1 - エチルプロピル) - 6 - メシチル - 4 - メチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] [1, 7] ナフチリジン

4 - クロロ - 3 - (2 - クロロエチル) - 8 - メシチル - 2 - メチル [1, 7] ナフチリジン (100 mg, 0.28 mmol) の 3 - アミノペンタン (5.0 mL) 溶液を封管中 200℃ で 6 時間攪拌した。減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (30 - 50 % 酢酸エチル / ヘキサン) で精製し、標記化合物 (104 mg) を淡褐色結晶として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.00 (t, J = 7.2 Hz, 6H), 1.60-1.80 (m, 4H), 1.91 (s, 6H), 2.35 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 3.09 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.72 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 4.24-4.32 (m, 1H), 6.94 (s, 2H), 7.80 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 6.0 Hz, 1H).

実施例 495 1 - (1 - エチルプロピル) - 6 - メシチル - 4 - メチル - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] [1, 7] ナフチリジン

1 - (1 - エチルプロピル) - 6 - メシチル - 4 - メチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H

ーピロロ [3, 2-c] [1, 7] ナフチリジン (93 mg, 0.25 mmol) のトルエン (9.0 mL)、塩化メチレン (3.0 mL) 溶液に活性化された二酸化マンガン (108 mg, 1.25 mmol) を加えて2日間加熱環流した。セライト濾過し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (10% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標記化合物 (55 mg) を淡褐色結晶として得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0.93 (t, $J = 7.6$ Hz, 6H), 1.92 (s, 6H), 1.98-2.15 (m, 4H), 2.37 (s, 3H), 2.74 (s, 3H), 5.01-5.10 (m, 1H), 6.81 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 6.96 (s, 2H), 7.40 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.64 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H).

実施例 496 2-(6-メシチル-4-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3, 2-c] [1, 7] ナフチリジン-1-イル) ブチル メチル エーテル

実施例 494 の方法に準じて、4-クロロ-3-(2-クロロエチル)-8-メシチル-2-メチル [1, 7] ナフチリジン (100 mg, 0.28 mmol) より標記化合物 (34 mg) を白色結晶として得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.04 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 1.65-1.85 (m, 2H), 1.90 (s, 3H), 1.92 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 3.12 (t, $J = 9.6$ Hz, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.57 (dd, $J = 10.0$ Hz, 4.8 Hz, 1H), 3.66 (dd, $J = 10.0$ Hz, 7.2 Hz, 1H), 3.83 (t, $J = 9.6$ Hz, 2H), 4.51-4.60 (m, 1H), 6.94 (s, 2H), 7.83 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.42 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H).

実施例 497 2-(6-メシチル-4-メチル-1H-ピロロ[3, 2-c] [1, 7] ナフチリジン-1-イル) ブチル メチル エーテル

実施例 495 の方法に準じて、2-(6-メシチル-4-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3, 2-c] [1, 7] ナフチリジン-1-イル) ブチル メチル エーテル (30 mg, 0.08 mmol) より標記化合物 (24 mg) を淡黄色結晶として得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0.99 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 1.91 (s, 3H), 1.92 (s, 3H), 2.03-2.28 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.83 (dd, $J = 10.0$ Hz, 4.8 Hz, 1H), 3.91 (dd, $J = 10.0$ Hz, 6.0 Hz, 1H), 5.18-5.27 (m, 1H), 6.81 (d,

$J = 3.2 \text{ Hz}$, 1H), 6.96 (s, 2H), 7.50 (d, $J = 3.2 \text{ Hz}$, 1H), 8.10 (d, $J = 6.0 \text{ Hz}$, 1H), 8.65 (d, $J = 6.0 \text{ Hz}$, 1H).

実施例 498 6-メシチル-1-[2-メトキシ-1-(メトキシメチル)エチル]-4-メチル-1H-ピロロ[3, 2-c][1, 7]ナフチリジン

実施例 494 および 495 の方法に準じて、4-クロロ-3-(2-クロロエチル)-8-メシチル-2-メチル[1, 7]ナフチリジン (180 mg、0.50 mmol) より標記化合物 (59 mg) を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.91 (s, 6H), 2.37 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 3.43 (s, 6H), 3.92-4.02 (m, 4H), 5.39-5.45 (m, 1H), 6.80 (d, $J = 3.2 \text{ Hz}$, 1H), 6.96 (s, 2H), 7.62 (d, $J = 3.2 \text{ Hz}$, 1H), 8.11 (d, $J = 6.0 \text{ Hz}$, 1H), 8.66 (d, $J = 6.0 \text{ Hz}$, 1H).

実施例 499 1-(1-エチルプロピル)-6-メシチル-4-メチル-1H-ピロロ[3, 2-c][1, 5]ナフチリジン

1-(1-エチルプロピル)-6-メシチル-4-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3, 2-c][1, 5]ナフチリジン (40 mg、0.11 mmol) のトルエン (4.0 mL) 溶液に活性化された二酸化マンガン (47 mg、0.54 mmol) を加えて 1 日間加熱環流した。セライト濾過し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (10% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標記化合物 (32 mg) を白色結晶として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.86 (t, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 6H), 1.86-2.10 (m, 4H), 1.93 (s, 6H), 2.39 (s, 3H), 2.74 (s, 3H), 6.71-6.62 (m, 1H), 6.76 (d, $J = 3.2 \text{ Hz}$, 1H), 7.00 (s, 2H), 7.25 (d, $J = 4.8 \text{ Hz}$, 1H), 7.36 (d, $J = 3.2 \text{ Hz}$, 1H), 8.77 (d, $J = 4.8 \text{ Hz}$, 1H).

実施例 500 2-(6-メシチル-4-メチル-1H-ピロロ[3, 2-c][1, 5]ナフチリジン-1-イル)ブチルメチルエーテル

4-クロロ-3-(2-クロロエチル)-8-メシチル-2-メチル[1, 5]ナフチリジン (200 mg、0.557 mmol) の 2-アミノ-1-メトキシブタン (2.0 mL) 溶液を封管中 200℃ で 4 時間攪拌した。減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (30-50% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製した。得られ

た生成物 (130 mg, 0.33 mmol) のトルエン (20 mL) 溶液に活性化された二酸化マンガン (290 mg, 3.34 mmol) を加えて1日間加熱環流した。セライト濾過し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (10% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標記化合物 (108 mg) を白色結晶として得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0.93 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.91 (s, 3H), 1.94 (s, 3H), 1.96-2.18 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.74 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 3.76-3.94 (m, 2H), 6.75 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.75-6.86 (m, 1H), 7.00 (s, 2H), 7.25 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.77 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H).

実施例 501 6-メシチル-1-[2-メトキシ-1-(メトキシメチル)エチル]-4-メチル-1*H*-ピロロ[3,2-*c*][1,5]ナフチリジン

実施例 500 の方法に準じて、4-クロロ-3-(2-クロロエチル)-8-メシチル-2-メチル[1,5]ナフチリジン (200 mg, 0.56 mmol) より標記化合物 (115 mg) を淡黄色結晶として得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.92 (s, 6H), 2.39 (s, 3H), 2.74 (s, 3H), 3.41 (s, 6H), 3.90-4.06 (m, 4H), 6.73 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.00 (s, 2H), 7.02-7.12 (m, 1H), 7.26 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 8.77 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H).

実施例 502 6-メシチル-4-メチル-1-(1-メチルプロピル)-1*H*-ピロロ[3,2-*c*][1,5]ナフチリジン塩酸塩

実施例 500 の方法に準じて、4-クロロ-3-(2-クロロエチル)-8-メシチル-2-メチル[1,5]ナフチリジン (200 mg, 0.56 mmol) より標記化合物 (107 mg) を淡黄色結晶として得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0.92 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.22-1.44 (m, 2H), 1.60 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.96-2.18 (m, 2H), 1.91 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 6.64-6.76 (m, 1H), 6.74 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.00 (s, 2H), 7.26 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 8.79 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H).

実施例 503 2-(6-メシチル-4-メチル-1*H*-ピロロ[3,2-*c*][1,5]ナフチリジン-1-イル)プロピルメチルエーテル塩酸塩

実施例 500 の方法に準じて、4-クロロ-3-(2-クロロエチル)-8-メシチ

ルー-2-メチル [1, 5] ナフチリジン (200 mg, 0.56 mmol) より標記化合物 (83 mg) を淡黄色結晶として得た。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.68 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.91 (s, 3H), 1.93 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.74 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 3.78 (dd, J = 10 Hz, 4.8 Hz, 1H), 3.89 (dd, J = 10 Hz, 5.6 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.78-6.90 (m, 1H), 7.00 (s, 2H), 7.26 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 8.78 (d, J = 4.4 Hz, 1H).

実施例 504 1-(1-エチルプロピル)-7-メシチル-4, 6-ジメチル-1H-ピロロ [3, 2-c] キノリン

4-クロロ-3-(2-クロロエチル)-7-メシチル-2, 8-ジメチルキノリン (200 mg, 0.54 mmol) の3-アミノペンタン (6.0 mL) 溶液を封管中 200℃で8時間攪拌した。減圧下濃縮し、残渣のトルエン (9.0 mL) 溶液に活性化された二酸化マンガン (101 mg, 1.16 mmol) を加えて2日間攪拌した。セライト濾過し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (10% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標記化合物 (12 mg) を白色結晶として得た。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.91 (t, J = 7.6 Hz, 6H), 1.95 (s, 6H), 1.96-2.12 (m, 4H), 2.37 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.90 (s, 3H), 5.06-5.14 (m, 1H), 6.79 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.99 (s, 2H), 7.17 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 8.0 Hz, 1H).

実施例 505 1-(1-エチルプロピル)-7-メシチル-4-メチル-1H-ピロロ [3, 2-c] キノリン

1-(1-エチルプロピル)-7-ヨード-4-メシチル-1H-ピロロ [3, 2-c] キノリン (32 mg, 0.09 mmol)、メシルボロン酸 (17 mg, 0.10 mmol)、Pd (PPh₃)₄ (5 mg, 4.23 × 10⁻³ mmol)、水酸化バリウム八水和物 (40 mg, 0.13 mmol) の2, 2-ジメトキシエタン (6.0 mL)、水 (1.0 mL) 溶液を80℃で1日間攪拌した。セライト濾過し、濾液を酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (10% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標

記化合物 (17 mg) を白色結晶として得た。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.92 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H), 1.96-2.14 (m, 4H), 2.06 (s, 6H), 2.36 (s, 3H), 2.90 (s, 3H), 5.05-5.14 (m, 1H), 6.81 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 6.97 (s, 2H), 7.28 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.36 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H).

試験例

本発明化合物について、コルチコトロピン放出ホルモン受容体 (CRFR) への結合能およびアデニル酸シクラーゼ活性抑制能を評価した。それぞれの試験方法とその結果は以下の如くである。

試験例 1

CRFR 結合実験

(1) CRFR 発現細胞の作製: CRFR 結合実験の実験材料にはヒト CRFR1 を高発現した細胞の膜画分を用いた。CRFR 発現細胞は以下のように作製した。cDNA ライブラリーとして human brain (QuickClone™, Clontech 社) を用いて CRFR1 の全長遺伝子を PCR 法により得た。得られた DNA 断片をクローニングベクターに挿入し、塩基配列を確かめた。正しい塩基配列をもつ cDNA を発現ベクター (pcDNA3.1™, Invitrogen 社) につなぎ変えた。CRFR1 発現ベクターを HEK293 細胞に遺伝子を導入し、G418 (1 mg/ml) を含んだ細胞培養液中で増殖してきた耐性細胞を限界希釈法によりクローン化した。クローン細胞から以下の実験に示す方法で示す結合実験により、単位蛋白量あたりの膜画分と sauvagine との結合能が高いクローンを最終的に選択して実験に用いた。

(2) 膜画分の調製: CRFR1 を遺伝子導入した G418 耐性細胞を集め、sonication buffer (D-PBS-10mM MgCl₂, 2mM EGTA) で超音波発生器により細胞破碎を行った。超音波破碎後の懸濁液を遠心分離し (46,000 × g, 10 分間)、その沈渣をさらに sonication buffer で再懸濁して同じ操作を繰り返した。最終的に、沈渣は binding buffer (D-P

BS-10mM $MgCl_2$, 2mM EGTA, 1.5% BSA, 0.15mM bacitracin, 1× protease inhibitor cocktail (COMPLETE™, Boehringer 社) に懸濁して蛋白質濃度を1.6 mg/ml に調製し、膜画分として使用した。

(3) 結合実験: Sauvagine との結合実験は96穴プレートを用いて、SPA™ (Amersham pharmacia 社) を用いて行った。実験はSPA beads 使用説明書に従った。膜画分蛋白40mg、beads 0.5 mg と40 pM の ^{125}I -sauvagine (Amersham pharmacia 社) を被検化合物存在下で2時間室温で放置し、遠心 ($1,000 \times g$, 5分間) 後に各穴の放射活性をTopCount™ (Packard 社) にて測定した。

(4) 結合能の算出: 1,000倍過剰量の非放射 sauvagine を加えた場合の放射活性を非特異的な結合として各々の値から差し引き、被検物質を加えてない放射活性を100% (control) とし、各値を% (% of control) で表した。被検物質の濃度を横軸に、% (% of control) を縦軸にプロットしたグラフより% (% of control) で50%を示す濃度を求めて IC_{50} 値として算出した (表1)。

試験例2

AtT-20細胞を用いたアデニル酸シクラーゼ活性測定実験

(1) 試験操作: AtT-20細胞は、マウスの脳下垂体腫瘍由来の細胞株であり、コルチコトロピン放出ホルモン (CRF) に応答して細胞内アデニル酸シクラーゼ系が活性化して環状AMP (cAMP) を産生し、副腎皮質ホルモン (ACTH) を放出することが知られている (Biochem. Biophys. Res. Com. 106, 1364-1371, 1982)。本試験では、当該細胞 (1×10^5) をD-MEM培地 (0.1% FBS) に懸濁して、96穴プレートに蒔き、フォスフォヂエステラーゼ阻害剤 (IBMX, Calbiochem 社) を最終1mMの濃度で添加して30分間37℃で培養した。被検化合物の希釈液とCRF (30nM) を加えて10分間さらに37℃で培養した後に、遠心 ($500 \times g$, 5分間) により細胞を集め、lysis buffer (Amersham pharmacia 社) にて細胞を溶解して、ELISA法を用いて細胞内cAMPの産生量を定量した。ELISAにはcAMP EIAシステム (BIOTRAK™ A

mersham pharmacia社)を用いた。

(2) アデニル酸シクラーゼ活性阻害能の算出: 得られたデータの処理は以下のように行った。30 nMのCRFを添加した細胞のcAMP産生量を100% (control)とし、各試料の値を% (% of control) で表した。被検物質の濃度を横軸に、% (% of control) を縦軸にプロットしたグラフより% (% of control) で50%を示す濃度を求めIC₅₀値として算出した(表2)。

表1

実施例番号	CRF1受容体結合能 IC ₅₀ (nM)
1	100
2	500
3	600
6	1000
1 2	1500
1 3	2500
2 3	1500
3 3	1000
3 8	3000
4 4	400
4 5	1500
6 7	200
7 4	1400

表2

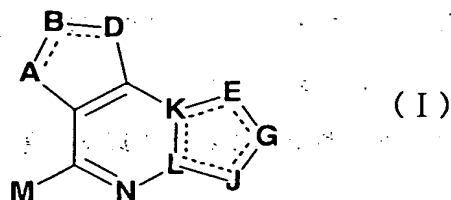
実施例番号	アデニル酸シクラーゼ活性 IC ₅₀ (nM)
1	900
1 3	1500
6 7	2000

本発明化合物は、CRFRに対し優れた結合能を有し、CRFによるアデニル酸シクラーゼ活性を有意に抑制した。

本発明により、CRF受容体拮抗作用を有する新規な化合物、その薬理学的に許容される塩およびそれらの水和物を提供することができた。本発明にかかる化合物もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物は、CRF受容体に対し優れた拮抗作用を有し、低毒性で、且つ安全性が高く、医薬としての有用性も高い。従って、本発明にかかる化合物等は、CRFおよび／またはその受容体が関与する疾患の治療・予防に有用であり、特に、うつ病、抑うつ症状（大うつ病、単発性うつ病、再発性うつ病、うつ病による幼児虐待、産後うつ病等）、そう病、不安症、全般性不安障害、パニック障害、恐怖症、強迫性障害、心的外傷後ストレス障害、チューレット症候群、自閉症、感情障害、情緒障害、双極性障害、循環性格、分裂病、消化性潰瘍、過敏性腸症候群、潰瘍性大腸炎、クローン病、下痢、便秘、術後イレウス、ストレスに伴う胃腸機能異常、神経性嘔吐等の治療・予防剤として有用である。

請求の範囲

1. 式



〔式中、A、BおよびDは同一または相異なつて

(1) 窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる複素原子、

(2) 式 $-(CR^1R^2)_m-$ (式中、 R^1 および R^2 は

(i) 同一または相異なつて水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル C_{1-6} アルキル基もしくは C_{1-6} アルキルアリアル基を示すか、または、 R^1 と R^2 どうしが結合により一緒になって3ないし8員環を形成していてもよく、

(ii) 隣接する $-CR^1R^2-$ どうしが炭素炭素二重結合、つまり式 $-CR^2=CR^2-$ で表わされる部分構造を形成するよう、 R^1 どうしが結合するか、あるいは、

(iii) 隣接する窒素原子と基 $-CR^1R^2-$ が式 $-N=CR^2-$ (R^2 は前記定義に同意義を示す) で表わされる部分構造を形成するよう、 R^1 と窒素原子が結合を形成していてもよい；

mは0ないし4の整数を示す。)、

(3) $-CO-$ 、

(4) $-CS-$ 、

(5) $-NR^3-$ (式中、 R^3 は

(i) 水素原子、

(ii) 式 $-COR^4$ (式中、 R^4 は C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよいアリアル C_{1-4} アルキル基、置換されていてもよいアリアル基、置換されていてもよいヘ

テロアリール C_{1-4} アルキル基または置換されていてもよいヘテロアリール基を示す)、

(iii) $-S(O)_nR^5$ (式中、 R^5 は C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよいアリール C_{1-4} アルキル基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいヘテロアリール C_{1-4} アルキル基または置換されていてもよいヘテロアリール基を示す； n は0、1または2の整数を示す。)、

(iv) 下記A群にかかげられたいずれか1以上の基で置換されていてもよい C_{1-10} アルキル基、

(v) 下記A群にかかげられたいずれか1以上の基で置換されていてもよい C_{2-10} アルケニル基、

(vi) 下記A群にかかげられたいずれか1以上の基で置換されていてもよい C_{2-10} アルキニル基、

(vii) 置換されていてもよいアリール基または

(viii) 置換されていてもよいベンゼン環が縮合していてもよく C_{1-4} アルキル基で置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基を示す。)、

(6) $-SO-$ または

(7) $-SO_2-$ で表わされる基を示す；

EおよびGは同一または相異なって

(1) 窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる複素原子、

(2) 式 $-(CR^6R^7)_p-$ (式中、 R^6 および R^7 は

(i) 同一または相異なって水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-4} アルキル基で置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換されていてもよいアリール基または置換されていてもよいヘテロアリール基を示すか、

(ii) 隣接する $-CR^6R^7-$ どうしが炭素炭素二重結合、つまり式 $-CR^7=CR^7-$ (R^7 は前記定義に同意義を示す) で表わされる部分構造を形成するよう、 R^6 どうしが結合するか、あるいは、

(iii) 隣接する窒素原子と基 $-CR^6R^7-$ が式 $-N=CR^7-$ (R^7 は前記定義に同意義を示す) で表わされる部分構造を形成するよう、 R^6 と窒素原子が結合を形成していてもよい；

pは0、1または2の整数を示す；

ここにおいて、EおよびGが共に基 $-(CR^6R^7)_p-$ である時、pは0を示さず、且つ、EとGのうち少なくとも一方は基 $-CR^6R^7-$ を示す。）

(3) $-CO-$ 、

(4) $-CS-$ 、

(5) $-NR^8-$ (式中、 R^8 は

(i) 水素原子、

(ii) 式 $-COR^9$ (式中、 R^9 は C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよいアリール C_{1-4} アルキル基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいヘテロアリール C_{1-4} アルキル基または置換されていてもよいヘテロアリール基を示す)、

(iii) $-S(O)_nR^{10}$ (式中、 R^{10} は C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよいアリール C_{1-4} アルキル基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいヘテロアリール C_{1-4} アルキル基または置換されていてもよいヘテロアリール基を示す；nは0、1または2の整数を示す。)、

(iv) 下記A群にかかげられたいずれか1以上の基で置換されていてもよい C_{1-10} アルキル基、

(v) 下記A群にかかげられたいずれか1以上の基で置換されていてもよい C_{2-10} アルケニル基、

(vi) 下記A群にかかげられたいずれか1以上の基で置換されていてもよい C_{2-10} アルキニル基または

(vii) 置換されていてもよいベンゼン環が縮合していてもよく C_{1-4} アルキル基で置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基を示す。)、

(6) $-SO-$ または

(7) $-SO_2-$ で表わされる基を示す；

Jは、

(1) 窒素原子あるいは

(2) (i) 水素原子、

(ii) アミノ基、

(iii) シアノ基、

(iv) ハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、

(v) C_{1-6} アルキルアミノスルホニル基、

(vi) 置換されていてもよいアリール基および

(vii) 置換されていてもよい飽和もしくは不飽和のヘテロ環

からなる群から選ばれるいずれか 1 以上の基で置換された炭素原子または窒素原子を示す；

K および L は同一又は相異なって炭素原子または窒素原子を示す；

前記式 (I) において K、E、G、J および L で構成される環は、飽和もしくは不飽和な 5 または 6 員環を示す；

M は

(1) 水素原子、

(2) ハロゲン原子、

(3) シアノ基、

(4) 下記 A 群にかかげられたいずれか 1 以上の基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、

(5) 式 $-NR^{11}R^{12}-$ (式中、 R^{11} および R^{12} は同一または相異なって

(i) 水素原子、

(ii) 下記 A 群にかかげられたいずれかの基、

(iii) 下記 A 群にかかげられたいずれか 1 以上の基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、

(iv) C_{1-4} アルキルアシル基、

(v) 置換されていてもよいアリール C_{1-4} アルキル基、

(vi) 置換されていてもよいヘテロアリール C_{1-4} アルキル基、

(vii) 置換されていてもよいアリール基または

(viii) 置換されていてもよいヘテロアリール基を示す。)、

(6) $-OR^{13}$ (式中、 R^{13} は水素原子、下記 A 群にかかげられたいずれか 1 以上の基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、 C_{1-4} アルキルアシル基、置換さ

れていてもよいアリール C_{1-4} アルキル基、置換されていてもよいヘテロアリール C_{1-4} アルキル基、置換されていてもよいアリール基または置換されていてもよいヘテロアリール基を示す。）、

(7) $-S(O)_q R^{14}$ (式中、 R^{14} は C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよいアリール C_{1-4} アルキル基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいヘテロアリール C_{1-4} アルキル基または置換されていてもよいヘテロアリール基を示す； q は0、1または2の整数を示す。) で表わされる基、

(8) 置換されていてもよい C_{2-10} アルケニル基、

(9) 置換されていてもよい C_{2-10} アルキニル基、

(10) 下記A群にかかげられたいずれか1以上の基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、

(11) 下記A群にかかげられたいずれか1以上の基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ基、

(12) 置換されていてもよいアリール基または

(13) 置換されていてもよいヘテロアリール基を示す；

部分構造 --- は、単結合または二重結合を示す；

上記定義におけるA群とは、

(1) ハロゲン原子、

(2) 水酸基、

(3) ニトロ基、

(4) シアノ基、

(5) カルボキシ基、

(6) C_{1-6} アルキルオキシカルボニル基、

(7) 式 $-S(O)_r R^{15}$ (式中、 r は0、1または2の整数を示す； R^{15} は

(i) 水素原子、

(ii) C_{1-6} アルキル基、

(iii) 式 $-NR^{16}R^{17}$ (式中、 R^{16} および R^{17} は同一または相異なって水素原子、置換されていてもよいアリール基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、

C₁₋₄アルキルアシル基、置換されていてもよいアリールC₁₋₄アルキル基、置換されていてもよいヘテロアリールC₁₋₄アルキル基、置換されていてもよいアリール基または置換されていてもよいヘテロアリール基を示す。) で表わされる基、

(iv) 置換されていてもよいアリールC₁₋₄アルキル基、

(v) 置換されていてもよいアリール基、

(vi) 置換されていてもよいヘテロアリールC₁₋₄アルキル基または

(vii) 置換されていてもよいヘテロアリール基を示す。)、

(8) 式 $-NR^{18}R^{19}$ (式中、R¹⁸およびR¹⁹は同一または相異なって水素原子、C₁₋₆アルキル基またはC₁₋₄アルキルアシル基を示す。) で表わされる基、

(9) C₁₋₆アルキル基、

(10) C₁₋₆アルコキシ基、

(11) C₁₋₄アルキル基で置換されていてもよいC₃₋₈シクロアルキル基、

(12) C₁₋₄アルコキシC₁₋₆アルキル基、

(13) C₁₋₄アルキル基で置換されていてもよい飽和の3ないし8員式ヘテロ環、

(14) 置換されていてもよいアリール基および

(15) 置換されていてもよいヘテロアリール基からなる群を示す；

ただし、上記定義において、

(1) KおよびLが共に窒素原子である場合ならびに

(2) Kが窒素原子で、Lが炭素原子で、AおよびBがそれぞれ式 $-(CR^1R^2)_m-$ (式中、R¹およびR²が共に水素原子を示す；mは1を示す。) で表わされる基で、且つJが

(i) アミノ基、

(ii) シアノ基、

(iii) 窒素原子が直鎖もしくは分枝のC₁₋₆アルキル基で置換されたアミノスルホニル基および

(iv) 1H-テトラアゾール-5-イル基から選ばれるいずれかの基で置換された炭素原子である場合は除かれる。) で表される化合物もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物。

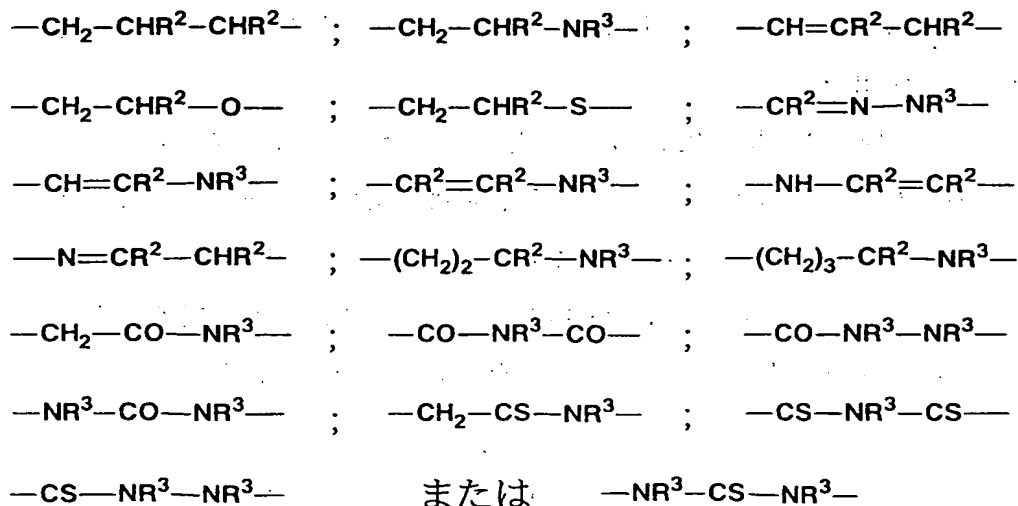
2. A、Bおよび／またはDが窒素原子、酸素原子、硫黄原子、式 $-NR^3-$ 、 $-CO-$ または $-(CR^1R^2)_m-$ [式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 およびmは前記定義に同意義を示す。] で表わされる基である請求項1記載の化合物もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物。

3. Aおよび／またはBが式 $-(CR^1R^2)_m-$ [式中、 R^1 、 R^2 およびmは前記定義に同意義を示す。] で表わされる基である請求項1記載の化合物もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物。

4. Dが窒素原子、酸素原子、硫黄原子または式 $-NR^3-$ [式中、 R^3 は前記定義に同意義を示す。] で表わされる基である請求項1記載の化合物もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物。

5. Dが式 $-NR^3-$ [式中、 R^3 は前記定義に同意義を示す。] で表わされる基である請求項1記載の化合物もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物。

6. 部分構造 $-A-B-D-$ が式



[式中、 R^2 および R^3 はそれぞれ前記定義に同意義を示し、且つさらに、各々の R^2 および R^3 は同一または相異なる基を示す。] で表わされる基である請求項1記載の化合物もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物。

7. R^2 および／または R^3 が同一または相異なって水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル基または C_{1-6} アルキル-アリール

基である請求項 6 記載の化合物もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物。

8. K が窒素原子で、L が炭素原子である請求項 1 に記載の化合物もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物。

9. K および L が炭素原子である請求項 1 に記載の化合物もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物。

10. E または G が窒素原子である請求項 1 記載の化合物もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物。

11. E または G が式 $-(CR^6R^7)_p-$ [式中、 R^6 および R^7 は前記定義に同意義を示す。] で表わされる基である請求項 1 記載の化合物もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物。

12. 部分構造 $---E---G---$ が式 $-[CH(R^7)]_2-$ 、 $-N=CR^7-$ 、 $-CR^7=N-$ 、 $-[CH(R^7)]_3-$ 、 $-CR^7=CR^7-CR^7-$ 、 $-N=CR^7-CR^7=$ または $-CR^7=CR^7-N=$ [式中、 R^7 は前記定義に同意義を示す。] で表わされる基である請求項 1 記載の化合物もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物。

13. R^7 が同一または相異なって水素原子または C_{1-6} アルキル基である請求項 1 2 記載の化合物もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物。

14. J がそれぞれ置換されていてもよい (1) アリール基および (2) 飽和もしくは不飽和のヘテロ環から選ばれるいずれか 1 個の基で置換された炭素原子または窒素原子である請求項 1 記載の化合物もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物。

15. J がそれぞれ置換されていてもよいフェニル基、ピリジル基、チエニル基およびフリル基から選ばれるいずれか 1 個の基で置換された炭素原子または窒素原子である請求項 1 記載の化合物もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物。

16. J がハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基および C_{1-6} アルコキシ基から選ばれる 1 ないし 3 個の基で置換されていてもよいフェニル基で置換された炭素原子または窒素原子である請求項 1 記載の化合物もしくはそ

の薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物。

17. Mが(1)水素原子、(2)ハロゲン原子、(3)シアノ基、(4)前記A群にかかげられたいずれか1以上の基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、(5)前記A群にかかげられたいずれか1以上の基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基または(6)前記A群にかかげられたいずれか1以上の基で置換されていてもよいアミノ基である請求項1記載の化合物もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物。

18. Mが水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基または C_{1-6} アルキルチオ基である請求項1記載の化合物もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物。

19. Mがメチル基である請求項1記載の化合物もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物。

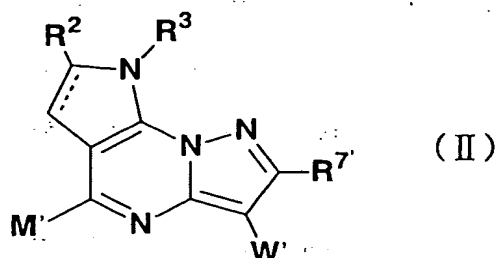
20. AおよびBが式 $-(CR^{1'}R^{2'})_{m'}-$ (式中、 $R^{1'}$ および $R^{2'}$ は同一または相異なって水素原子または C_{1-6} アルキル基を示す； m' は1ないし3の整数を示す。) で表わされる基で、Dが式 $-NR^3-$ (式中、 R^3 は前記定義に同意義を示す。) で表わされる基で、Eが窒素原子で、且つGが式 $=CR^8-$ (式中、 R^8 は前記定義に同意義を示す。) で表わされる基である請求項1記載の化合物もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物。

21. 部分構造 $-A-B-$ が式 $-CR^2=CR^2-$ (式中、 R^2 は水素原子または C_{1-6} アルキル基を示す) で表わされる基で、Dが式 $-NR^3-$ (式中、 R^3 は前記定義に同意義を示す。) で表わされる基で、Eが窒素原子で、且つGが式 $=CR^8-$ (式中、 R^8 は前記定義に同意義を示す。) で表わされる基である請求項1記載の化合物もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物。

22. Aが式 $-(CR^1R^2)_{m'}-$ (式中、 R^1 および R^2 は同一または相異なって水素原子または C_{1-6} アルキル基を示す； m' は1ないし3の整数を示す。) で表わされる基で、Bが式 $-CO-$ または $-CS-$ で表わされる基で、Dが式 $-NR^3-$ (式中、 R^3 は前記定義に同意義を示す。) で表わされる基で、Eが窒素原子で、且つGが式 $=CR^8-$ (式中、 R^8 は前記定義に同意義を示す。) で表わされ

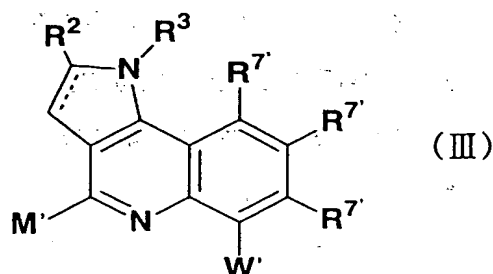
る基である請求項 1 記載の化合物もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物。

23. 式



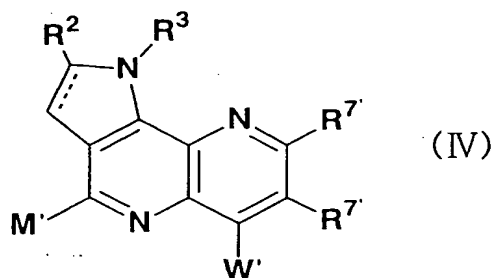
〔式中、 R^2 、 R^3 および部分構造 --- は前記定義に同意義を示す； M' は水素原子、ハロゲン原子または C_{1-6} アルキル基を示す； $R^{7'}$ は水素原子または C_{1-6} アルキル基を示す； W' は置換されていてもよいアリール基または置換されていてもよい飽和もしくは不飽和のヘテロ環を示す。〕で表わされる化合物もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物。

24. 式



〔式中、 R^2 、 R^3 、 $R^{7'}$ 、 M' 、 W' および部分構造 --- は前記定義に同意義を示す。〕で表わされる化合物もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物。

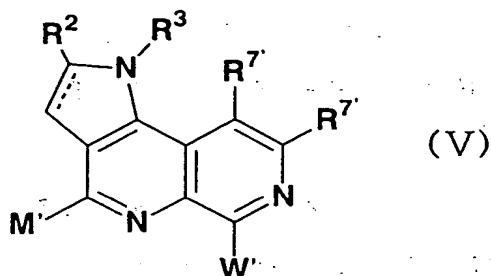
25. 式



〔式中、 R^2 、 R^3 、 $R^{7'}$ 、 M' 、 W' および部分構造 --- は前記定義に同意義を示す。〕

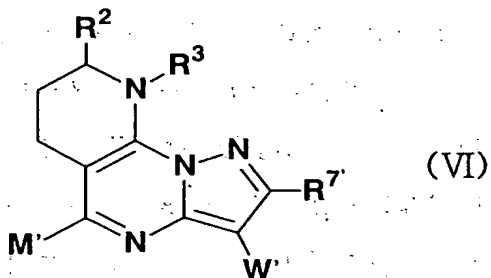
す。) で表わされる化合物もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物。

26. 式



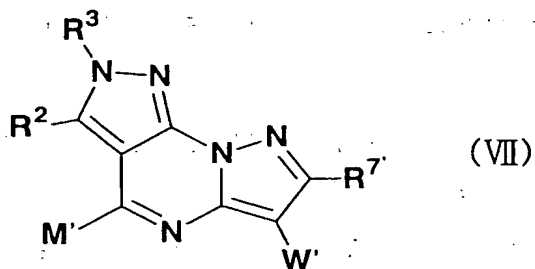
〔式中、 R^2 、 R^3 、 $R^{7'}$ 、 M' 、 W' および部分構造 --- は前記定義に同意義を示す。〕で表わされる化合物もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物。

27. 式



〔式中、 R^2 、 R^3 、 $R^{7'}$ 、 M' 、 W' および部分構造 --- は前記定義に同意義を示す。〕で表わされる化合物もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物。

28. 式



〔式中、 R^2 、 R^3 、 $R^{7'}$ 、 M' 、 W' および部分構造 --- は前記定義に同意義を示す。〕で表わされる化合物もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物。

29. 化合物が

8 - (1 - エチルプロピル) - 3 - メシチル - 2, 5 - ジメチル - 8 H - ピラゾロ
[1, 5 - a] ピロロ [3, 2 - e] ピリミジン;

8-(1-エチルプロピル)-3-メシチル-2, 5-ジメチル-7, 8-ジヒドロ-6H-ピラゾロ [1, 5-a] ピロロ [3, 2-e] ピリミジン;

3-メシチル-8-[2-メトキシ-1-(メトキシメチル)エチル]-2, 5-ジメチル-7, 8-ジヒドロ-6H-ピラゾロ [1, 5-a] ピロロ [3, 2-e] ピリミジン;

8-ベンジル-3-メシチル-2, 5-ジメチル-7, 8-ジヒドロ-6H-ピラゾロ [1, 5-a] ピロロ [3, 2-e] ピリミジン;

3-メシチル-8-[1-(メトキシメチル)プロピル]-2, 5-ジメチル-7, 8-ジヒドロ-6H-ピラゾロ [1, 5-a] ピロロ [3, 2-e] ピリミジン;

3-メシチル-2, 5-ジメチル-8-(1-プロピルブチル)-7, 8-ジヒドロ-6H-ピラゾロ [1, 5-a] ピロロ [3, 2-e] ピリミジン;

2-エチル-8-(1-エチルプロピル)-3-メシチル-5-メチル-7, 8-ジヒドロ-6H-ピラゾロ [1, 5-a] ピロロ [3, 2-e] ピリミジン;

8-(1-エチルプロピル)-2, 5-ジメチル-3-(2, 4, 6-トリメチル-3-ピリジル)-8H-ピラゾロ [1, 5-a] ピロロ [3, 2-e] ピリミジン;

6-メシチル-2, 4, 7-トリメチル-2H-ピラゾロ [1, 5-a] 4, 3-e] ピリミジン;

9-(シクロプロピルメチル)-8-エチル-3-メシチル-2, 5-ジメチル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピリド [3, 2-e] ピリミジン;

2-(6-メシチル-4-メチル-1H-ピロロ [3, 2-c] キノリン-1-イル) ブチル メチル エーテル;

1-(1-エチルプロピル)-6-メシチル-4-メチル-1H-ピロロ [3, 2-c] [1, 7] ナフチリジンおよび

2-(6-メシチル-4-メチル-1H-ピロロ [3, 2-c] [1, 5] ナフチリジン-1-イル) ブチル メチル エーテルからなる群から選ばれたいずれか1種である請求項1記載の化合物もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物。

30. 請求項1記載の化合物もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物を含有してなる医薬。

31. 副腎皮質刺激ホルモン放出因子 (Corticotropin-releasing factor; 以下、「CRF」という。) および／またはCRF受容体が関与する疾患の治療・予防剤である請求項30記載の医薬。

32. CRF受容体アンタゴニストである請求項30記載の医薬。

33. うつ病、抑うつ症状またはそう病の治療・予防剤である請求項30記載の医薬。

34. 抑うつ症状が大うつ病、単発性うつ病、再発性うつ病、うつ病による幼児虐待または産後うつ病である請求項33記載の医薬。

35. 不安症、全般性不安障害、パニック障害、恐怖症、強迫性障害、心的外傷後ストレス障害、チューレット症候群、自閉症、感情障害、情緒障害、双極性障害、循環性格または分裂病の治療・予防剤である請求項30記載の医薬。

36. 消化性潰瘍、過敏性腸症候群、潰瘍性大腸炎、クローン病、下痢、便秘、術後イレウス、ストレスに伴う胃腸機能異常または神経性嘔吐の治療・予防剤である請求項30記載の医薬。

37. アルツハイマー病、アルツハイマー型老年性痴呆、神経変性疾患、多発梗塞性痴呆、老年期の痴呆、神経性食思不振症、摂食障害、肥満、糖尿病、アルコール依存症、薬物嗜好、薬物禁断症状、アルコール禁断症状、睡眠障害、不眠症、偏頭痛、ストレス性頭痛、筋緊張性頭痛、虚血性神経障害、興奮毒性神経障害、脳卒中、進行性核上麻痺、筋萎縮性側索硬化症、多発性硬化症、筋肉痙攣、慢性疲労症候群、精神社会的発育不全、てんかん、頭部外傷、脊髄外傷、書痙、痙攣性斜頸、筋肉痙攣、頸肩腕症候群、原発性緑内障、メニエール症候群、自律神経失調症、脱毛症、神経症、高血圧、心臓血管障害、頻脈、鬱血性心麻痺、過呼吸症候群、気管支喘息、無呼吸症候群、乳児突然死症候群、炎症性障害、疼痛、アレルギー性疾患、インポテンツ、更年期障害、受精障害、不妊症、癌、HIV感染時の免疫機能異常、ストレスによる免疫機能異常、出血性ストレス、クッシング症候群、甲状腺機能異常、脳脊髄膜炎、先端巨大症、失禁または骨粗鬆症の治療・予防剤である請求項30記載の医薬。

38. 請求項1記載の化合物もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水

和物の薬理学上有効量を患者に投与することにより、CRFおよび／またはCRF受容体が関与する疾患を治療・予防する方法。

39. 請求項1記載の化合物もしくはその薬理的に許容される塩またはそれらの水和物の薬理学上有効量を患者に投与することにより、CRF受容体拮抗作用が有効な疾患を治療・予防する方法。

40. 請求項1記載の化合物もしくはその薬理的に許容される塩またはそれらの水和物の薬理学上有効量を患者に投与することにより、犬うつ病、単発性うつ病、再発性うつ病、うつ病による幼児虐待または産後うつ病うつ病を含む抑うつ症状、うつ病、そう病、不安症、全般性不安障害、パニック障害、恐怖症、強迫性障害、心的外傷後ストレス障害、チューレット症候群、自閉症、感情障害、情緒障害、双極性障害、循環性格、分裂病、消化性潰瘍、過敏性腸症候群、潰瘍性大腸炎、クローン病、下痢、便秘、術後イレウス、ストレスに伴う胃腸機能異常、神経性嘔吐、アルツハイマー病、アルツハイマー型老年性痴呆、神経変性疾患、多発梗塞性痴呆、老年期の痴呆、神経性食思不振症、摂食障害、肥満、糖尿病、アルコール依存症、薬物嗜好、薬物禁断症状、アルコール禁断症状、睡眠障害、不眠症、偏頭痛、ストレス性頭痛、筋緊張性頭痛、虚血性神経障害、興奮毒性神経障害、脳卒中、進行性核上麻痺、筋萎縮性側索硬化症、多発性硬化症、筋肉痙攣、慢性疲労症候群、精神社会的発育不全、てんかん、頭部外傷、脊髄外傷、書痙、痙性斜頸、筋肉痙攣、頸肩腕症候群、原発性緑内障、メニエール症候群、自律神経失調症、脱毛症、神経症、高血圧、心臓血管障害、頻脈、鬱血性心麻痺、過呼吸症候群、気管支喘息、無呼吸症候群、乳児突然死症候群、炎症性障害、疼痛、アレルギー性疾患、インポテンツ、更年期障害、受精障害、不妊症、癌、HIV感染時の免疫機能異常、ストレスによる免疫機能異常、出血性ストレス、クッシング症候群、甲状腺機能異常、脳脊髄膜炎、先端巨大症、失禁または骨粗鬆症を治療・予防する方法。

41. 請求項1記載の化合物もしくはその薬理的に許容される塩またはそれらの水和物をCRF及び／またはCRF受容体が関与する疾患の治療・予防剤の製造に用いる用途。

42. 請求項1記載の化合物もしくはその薬理的に許容される塩またはそれらの水和物をCRF受容体拮抗作用が有効な疾患の治療・予防剤の製造に用いる用途。

43. 請求項1記載の化合物もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物を大うつ病、単発性うつ病、再発性うつ病、うつ病による幼児虐待または産後うつ病を含む抑うつ症状、うつ病、そう病、不安症、全般性不安障害、パニック障害、恐怖症、強迫性障害、心的外傷後ストレス障害、チューレット症候群、自閉症、感情障害、情緒障害、双極性障害、循環性格、分裂病、消化性潰瘍、過敏性腸症候群、潰瘍性大腸炎、クローン病、下痢、便秘、術後イレウス、ストレスに伴う胃腸機能異常、神経性嘔吐、アルツハイマー病、アルツハイマー型老年性痴呆、神経変性疾患、多発梗塞性痴呆、老年期の痴呆、神経性食思不振症、摂食障害、肥満、糖尿病、アルコール依存症、薬物嗜好、薬物禁断症状、アルコール禁断症状、睡眠障害、不眠症、偏頭痛、ストレス性頭痛、筋緊張性頭痛、虚血性神経障害、興奮毒性神経障害、脳卒中、進行性核上麻痺、筋萎縮性側索硬化症、多発性硬化症、筋肉痙攣、慢性疲労症候群、精神社会的発育不全、てんかん、頭部外傷、脊髄外傷、書痙、痙攣性斜頸、筋肉痙攣、頸肩腕症候群、原発性緑内障、メニエール症候群、自律神経失調症、脱毛症、神経症、高血圧、心臓血管障害、頻脈、鬱血性心麻痺、過呼吸症候群、気管支喘息、無呼吸症候群、乳児突然死症候群、炎症性障害、疼痛、アレルギー性疾患、インポテンツ、更年期障害、受精障害、不妊症、癌、HIV感染時の免疫機能異常、ストレスによる免疫機能異常、出血性ストレス、クッシング症候群、甲状腺機能異常、脳脊髄膜炎、先端巨大症、失禁または骨粗鬆症の治療・予防剤の製造に用いる用途。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/08811

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.⁷ C07D487/14, 471/14, 473/02, 495/14, A61K31/437, 31/519, A61P1/04, 1/08, /1/10, 1/12, 1/14, 9/04, 9/10, 9/12, 11/00, 11/06, 15/08, 15/10, 15/12, 17/14, 19/10, 21/00, 21/02, 25/04, 25/06, 25/08, 25/18, 25/20, 25/22, 25/24, 25/28, 25/30, 25/32, 27/06, 29/00, 37/08, 43/00// (C07D487/14, 207:30, 231:10, 239:24) (C07D487/04, 207:30, 249:08, 239:24)
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.⁷ C07D487/14, 471/14, 473/02, 495/14, A61K31/437, 31/519

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
REGISTRY (STN), CAPLUS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP, 347252, A2 (SANKYO COMPANY LIMITED), 20 December, 1989 (20.12.89), Full text, (esp., Claims) & US, 5055479, A & US, 5086057, A & JP, 2-76880, A	1-8, 10-13, 17-21, 30-32, 36 , 37, 41-43
X	WO, 98/33799, A1 (POLA CHEMICAL INDUSTRIES, INC.), 06 August, 1998 (06.08.98), Full text, (esp., Claims) & US, 6057330, A & US, 5942515, A & JP, 10-218881, A	1-8, 11-13, 17-20
X	J. Med. Chem., Vol.23, No.8 (1980), p.927-937, Sato et al., " Studies on Cardiovascular Agents. 6. Synthesis and Coronary Vasodilating and Antihypertensive Activities of 1,2,4-Triazolo[1,5-a]pyrimidines Fused to Heterocyclic Systems", Full text	1-8, 10, 12, 13, 17-22, 30-32, 37, 41-43
X	JP, 11-43434, A (Pola Chemical Industries Inc.), 16 February, 1999 (16.02.99), Claims, Par. Nos. [0093]~[0100] (Family: none)	1-8, 10, 12-14, 17-20, 23 , 30-32, 35, 37, 4 1-43

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search
09 March, 2001 (09.03.01)

Date of mailing of the international search report
21 March, 2001 (21.03.01)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/08811

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	"THE MERCK INDEX", TWELFTH EDITION (1996) MERCK & CO., INC., p.845, Monograph number 4957	1,2,4-7,9, 12,13,17,18
X	JP, 2-275882, A (Pola Chemical Industries Inc.), 09 November, 1990 (09.11.90), Full text, (esp., Claims) (Family: none)	1-8,10,12, 13,17-20, 30-32,37, 41-43
X	JP, 46-31228, B1 (Shionogi & Co., Ltd.), 10 September, 1971 (10.09.71), Full text (Family: none)	1,2,4-8, 10-13,17,18,30 ,37,41-43
X	JP, 5-255337, A (Pola Chemical Industries Inc.), 05 October, 1993 (05.10.93), Claims; Par. Nos. [0001]~[0008], [0183] (Family: none)	1-8,10,12, 13,17-19,22,30 -32,37, 41-43
X	Chemical Abstracts, Vol.96, No.17, 26 April, 1982 (26.04.82) "Tricyclic heteroatomic ring systems. III. Synthesis of 1H, 6H-dipyrazolo [3,4-b:3',4'-d] pyridin-3-ones", p.749, abstract no. 142751b, Monatsh. Chem. (1982), 113(1), 123-7(Eng), Full text	1,2,4-7,9, 10,12-18
A	WO, 98/08847, A1 (Pfizer Inc.), 05 march, 1998 (05.03.98), & JP, 2000-502723, A Full text	1-37,41-43

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/08811

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 38-40
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
The inventions of claims 38 to 40 relate to treatment of the human body by surgery or therapy.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D487/14, 471/14, 473/02, 495/14, A61K31/437, 31/519, A61P1/04, 1/08, /1/10, 1/12, 1/14, 9/04, 9/10, 9/12, 11/00, 11/06, 15/08, 15/10, 15/12, 17/14, 19/10, 21/00, 21/02, 25/04, 25/06, 25/08, 25/18, 25/20, 25/22, 25/24, 25/28, 25/30, 25/32, 27/06, 29/00, 37/08, 43/00// (C07D487/14, 207:30, 231:10, 239:24) (C07D487/04, 207:30, 249:08, 239:24)

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D487/14, 471/14, 473/02, 495/14, A61K31/437, 31/519

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

REGISTRY (STN), CAPLUS (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	EP, 347252, A2 (SANKYO COMPANY LIMITED) 20. 12月. 1989 (20. 12. 89), 全文 (特にクレーム) 参照 & US, 5055479, A & US, 5086057, A & JP, 2-76880, A	1-8, 10-13, 17-21, 30-32, 36, 37, 41-43
X	WO, 98/33799, A1 (POLA CHEMICAL INDUSTRIES, INC.) 6. 8月. 1998 (06. 08. 98) 全文 (特にクレーム) 参照 & US, 6057330, A & US, 5942515, A & JP, 10-218881, A	1-8, 11-13, 17-20

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

09. 03. 01

国際調査報告の発送日

21.03.01

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

胡田 尚則



4P

7918

電話番号 03-3581-1101 内線 3490

C (続き) 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	J. Med. Chem., Vol. 23, No. 8 (1980), p. 927-937, Sato et al., "Studies on Cardiovascular Agents. 6. Synthesis and Coronary Vasodilating and Antihypertensive Activities of 1,2,4-Triazolo[1,5-a]pyrimidines Fused to Heterocyclic Systems", 全文参照	1-8, 10, 12, 13, 17-22, 30-32, 37, 41-43
X	JP, 11-43434, A (ポーラ化成工業株式会社) 16. 2月. 1999 (16. 02. 99), クレーム及び段落【0093】～【0100】参照 (ファミリーなし)	1-8, 10, 12-14, 17-20, 23, 30-32, 35, 37, 41-43
X	"THE MERCK INDEX", TWELFTH EDITION (1996) MERCK & CO., INC., p. 845, Monograph number 4957 参照	1, 2, 4-7, 9, 12, 13, 17, 18
X	JP, 2-275882, A (ポーラ化成工業株式会社) 9. 11月. 1990 (09. 11. 90), 全文 (特にクレーム) 参照 (ファミリーなし)	1-8, 10, 12, 13, 17-20, 30-32, 37, 41-43
X	JP, 46-31228, B1 (塩野義製薬株式会社) 10. 9月. 1971 (10. 09. 71) 全文参照 (ファミリーなし)	1, 2, 4-8, 10-13, 17, 18, 30, 37, 41-43
X	JP, 5-255337, A (ポーラ化成工業株式会社) 5. 10月. 1993 (05. 10. 93), クレーム及び段落【0001】～【0008】, 【0183】参 照 (ファミリーなし)	1-8, 10, 12, 13, 17-19, 22, 30-32, 37, 41-43
X	Chemical Abstracts, 第96巻, 第17号, 26. 4月. 1982(26. 04. 82) "Tricyclic heteroatomic ring systems. III. Synthesis of 1H,6H-dipyrazolo[3,4-b:3',4'-d]pyridin-3-ones" 第749頁 要約 番号142751b参照, Monatsh. Chem. (1982), 113(1), 123-7(Eng), 全文参照	1, 2, 4-7, 9, 10, 12-18
A	WO, 98/08847, A1 (PFIZER INC.) 5. 3月. 1998(05. 03. 98) & JP, 2000- 502723, A, 全文参照	1-37, 41-43

第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT 17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 38-40 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
請求項 38-40 に係る発明は、人の身体の手術又は治療による処置に関するものである。
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であって PCT 規則 6.4(a) の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☐ BLACK BORDERS

☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES

☐ FADED TEXT OR DRAWING

☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING

☐ SKEWED/SLANTED IMAGES

☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS

☐ GRAY SCALE DOCUMENTS

☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT

☒ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY

☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.